НАУКА И ПРАКТИКА
СЕРИЯ ОСНОВАНА В 2010 ГОДУ

Ю.В. БЫКОВ
Р.А. БЕККЕР
М.К. РЕЗНИКОВ

ДЕПРЕССИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Практическое руководство

Электронно-Библиотечная Система
znanium.com

Москва
РИОР
ИНФРА-М

УДК 616.8-008.6(075.4)
ББК 56.12:56.14
Б95

Авторы: Быков Ю.В. — канд. мед. наук, ассистент кафедры детской хирургии с курсом анестезиологии-реаниматологии Ставропольской государственной медицинской академии;
Беккер Р.А. — консультант по ПФТ и ИБТ, популяризатор медицинских знаний, исследователь, Университет им. Бен-Гуриона;
Резников М.К. — канд. мед. наук, ассистент кафедры психиатрии-наркологии Воронежской государственной медицинской академии

Рецензенты: Абриталин Е.Ю. — доктор мед. наук;
Гуревич Л.Г. — канд. мед. наук;
Мазо Г.Э. — доктор мед. наук, профессор

Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К.

Б95 Депрессии и резистентность. — М.: РИОР: ИНФРА-М, 2013. — 374 с. — (Наука и практика).

ISBN 978-5-369-01096-9 (РИОР)
ISBN 978-5-16-006093-4 (ИНФРА-М)

Изложены принципы профилактики, диагностики и лечения терапевтически резистентных депрессий (ТРД). Описаны механизмы формирования терапевтической резистентности, объяснены принципы ее профилактики, методы дифференциальной диагностики резистентных состояний разных видов.

Разобраны возможные схемы комбинирования антидепрессантов различных групп, изложены наиболее известные методики нефармакологического воздействия на организм с целью купирования резистентных состояний. Приведены особенности терапевтического подхода к лечению ТРД у больных особых категорий (беременные, кормящие матери, дети и подростки, пожилые пациенты, больные с коморбидными соматическими патологиями).

Адресовано психиатрам, психиатрам-наркологам, психотерапевтам, неврологам, анестезиологам-реаниматологам и другим специалистам, сталкивающимся с лечением психических заболеваний, а также пациентам и их родственникам.

Издается в авторской редакции

УДК 616.8-008.6(075.4)
ББК 56.12:56.14

ISBN 978-5-369-01096-9 (РИОР)
ISBN 978-5-16-006093-4 (ИНФРА-М)

© Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К., 2013

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-НТ — 5-гидрокситриптамин (серотонин)
Нр — Helicobacter pylori
Lux — люксы
ААП — атипичные антипсихотические препараты
АГ — артериальная гипертензия
АД — антидепрессант
Ад — артериальное давление
АИТ — аутоимунный тиреоидит
АКТ — атропинокоматозная терапия
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛ — анксиолитик
АЛТ — аланинаминотрансфераза (аланинтрансаминаза)
АП — антипсихотические препараты
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТА — Атмосфера Абсолютная
АТ-рТТГ — антитела к рецептору ТТГ
АТ-ТГ — антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО — антитела к тиреопероксидазе
АТФ — аденозинтрифосфат
АХ — ацетилхолин
АХЭ — ацетилхолинэстераза
БА — бронхиальная астма
БАК — биохимический анализ крови
БАР — биполярное аффективное расстройство
БВ — болезнь Вильсона
БДР — большое депрессивное расстройство
БДЭ — большой депрессивный эпизод
БИ — биспектральный индекс
БП — болезнь Паркинсона
БХ — болезнь Хантингтона
БЭСТ — билатеральная электросудорожная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВЛОК — внутривенное лазерное облучение крови
ВПР — врожденный порок развития
ВСД — вегетососудистая дистония
ВЧД — внутричерепное давление
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГБ — головная боль
ГБН — головная боль напряжения
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГКС — глюкокортикостероиды
ГКТ — гидроколонотерапия
ГО — гемооксигенация

ГОМК — гамма-оксимасляная кислота
ГСМ — глубокая стимуляция мозга
ГТР — генерализованное тревожное расстройство
ГЦА — гетероциклические антидепрессанты
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ДА — дофамин
ДАСТ — дофаминостимулирующая терапия
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДМ — доказательная медицина
ДПР — деперсонализационное расстройство
ДПТ — диалектическо-поведенческая терапия
ЕД — единица
ЖДА — железодефицитная анемия
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИБТ — интенсивная биологическая терапия
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
ИКТ — инсулинокоматозная терапия
ИЛ — интерлейкин
ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы
ИЦ — ингибиторы циклооксигеназы
КВЧ — крайне высокой частоты (токи)
КПТ — когнитивно-поведенческая терапия
КРФ — кортикотропин-рилизинг-фактор
КТ — компьютерная томография
КТГ — кардиотокограф
КЦГ — краниоцеребральная гипотермия
КЭС — краниальная электростимуляция
ЛС — ликворосорбция
МАК — минимальная альвеолярная концентрация
МАО — моноаминоксидаза
МЕ — международная единица
МКБ — международная классификация болезней
МПТ — межперсональная психотерапия
МРТ — магниторезонансная томография
МСТ — магнитосудорожная терапия
МФТП — метилфенилтетрагидропиридин
НА — норадреналин
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НССА — норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
НТ — нормотимик
ОАК — общий анализ крови
ОАМ — общий анализ мочи

ОИМ — острый инфаркт миокарда
ОИМАО-А — обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А
ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ПА — плазмаферез
ПАВ — психоактивные вещества
ПАт — панические атаки
ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты
ПО — плазмообмен
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ППТ — парнополяризационная терапия
ПС — психостимулятор
ПСА — простатоспецифический антиген
ПТ — психотерапия
ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство
ПФТ — психофармакотерапия
ПЭП — противоэпилептический препарат
РДР — рекуррентное депрессивное расстройство
РДТ — разгрузочно-диетическая терапия
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РЛ — расстройство личности
РС — рассеянный склероз
РЭГ — реоэнцефалография
САР — сезонное аффективное расстройство
СБН — стимуляция блуждающего нерва
СД — сахарный диабет
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности
СИОЗД — селективные ингибиторы обратного захвата дофамина
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
ССА — специфические серотонинергические антидепрессанты
ССС — сердечно-сосудистая система
СТ — светотерапия
СТР — социальное тревожное расстройство
СХУ — синдром хронической усталости
Т3 — трийодтиронин
Т4 — тироксин
ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция
ТРД — терапевтически резистентная депрессия
ТТГ — тиреотропный гормон
ТЦА — трициклические антидепрессанты
ТЭС — транскраниальная электростимуляция

УБОД — ультрабыстрая опиатная детоксикация
УЗ — ультразвуковый
УЗИ — ультразвуковое исследование
УФ — ультрафиолет
УФОК — ультрафиолетовое облучение кожи
УЭСТ — унилатеральная электросудорожная терапия
ФНО — фактор некроза опухоли
ХПН — хроническая почечная недстаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЦВД — центральное венозное давление
ЦИК — циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС — центральная нервная система
ЧМТ — черепномозговая травма
ЧСС — частота сердечных сокращений
ШАР — шизоаффективное расстройство
ШТР — шизотипическое расстройство
ЩЖ — щитовидная железа
ЭЗТ — эстроген-заместительная терапия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭПА — эйкозапентаеновая кислота
ЭПС — экстрапирамидальный синдром
ЭС — энтеросорбция
ЭСТ — электросудорожная терапия
ЭЭГ — электроэнцефалограмма
ЯБДК — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ — язвенная болезнь желудка

РЕЦЕНЗИИ НА КНИГУ

РЕЦЕНЗИЯ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК АБРИТАЛИНА ЕВГЕНИЯ ЮРЬЕВИЧА

Потребность в издании данного руководства обусловлена необходимостью изучения проблемы терапевтической резистентности при депрессивных состояниях. Депрессивные расстройства относятся к числу наиболее часто встречающихся видов психической патологии (от 4 до 10% населения в мире по разным эпидемиологическим данным), при этом, несмотря на значительные успехи современной психофармакологии, 19–34% пациентов остаются терапевтически устойчивы к лечению современными АД. Теоретические аспекты патогенеза фармакорезистентных депрессивных расстройств на сегодняшний день остаются не до конца изученными, однако необходимость поиска практических возможностей оказания помощи больным с данными нарушениями есть уже сейчас.

Авторы книги постарались разобрать некоторые проблемные вопросы, возникающие у практикующих специалистов при встрече с некурабельными депрессиями. Это и представления о механизмах формирования терапевтической резистентности, и сложности дифференциальной диагностики между истинной и ложной терапевтической резистентностью, и разграничения таких понятий, как резистентные депрессивные расстройства и затяжные депрессивные состояния. Но наиболее важный аспект данной книги — это освещение вопросов терапии резистентных депрессий. Авторы, затрагивая общие вопросы лечения резистентных депрессивных состояний, подробно останавливаются на пошаговых этапах преодоления терапевтической резистентности. В книге рассматриваются возможные схемы комбинирования АД различных групп, принципы и показания для перехода от одного класса АД к другому, описываются различные способы потенцирования терапевтического эффекта и, наконец, анализируются наиболее известные немедикаментозные методы преодоления фармакорезистентности при депрессивных расстройствах.

Авторы представили достаточно сложные для восприятия сведения в неформальном ключе, постаравшись изложить данный материал максимально доступно на понятном для практических врачей языке. Предоставленное руководство — одно из немногих отечественных изданий по данной проблеме, которое, затрагивая основные вопросы теоретических представлений о резистентных депрессиях, имеет преимущественно практический характер и кумулирует в себе сведения, почерпнутые из литературных источников, а также собственные практические данные авторов. В отличие от первого издания, в настоящем пособии дополнительно рассматриваются особенности терапевтического подхода к лечению резистентных депрессий у таких сложных категорий больных, как беременные и кормящие женщины, дети и подростки, пожилые пациенты и больные с коморбидными соматическими патологиями.

Безусловно, вопросов по данной проблеме остается еще достаточно много, и для их решения требуется немало времени и усилий со стороны специалистов разного профиля. Настоящее пособие, приоткрывая занавес над секретами терапевтической резистентности депрессивных расстройств, дает возможность структурировать знания по данной проблеме и предоставляет практикующим психиатрам некоторые алгоритмы действий для оптимизации ведения пациентов с депрессивными состояниями, резистентными к фармакотерапии.

Доктор медицинских наук
Абриталин Евгений Юрьевич

РЕЦЕНЗИЯ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ГУРЕВИЧА ЛЬВА ГРИГОРЬЕВИЧА

Монография посвящена актуальной проблеме борьбы с терапевтической резистентностью депрессий. В послании генерального директора ВОЗ отмечалось, что депрессия является ведущей причиной инвалидности в мире и четвертой из десяти основных причин глобального бремени болезней. Прогнозировалось, что к началу двадцатых годов она станет второй причиной глобального бремени болезней.

В первой половине прошлого века во всем мире основным, но не очень эффективным медикаментозным средством лечения депрессий была настойка опия. Несколько улучшилась ситуация с появлением инсулинотерапии и ЭСТ. С появлением трициклических АД казалось, что проблема борьбы с депрессией решена. В последующем создано множество АД с различными механизмами действия, но количество людей, страдающих депрессией, во всем мире только возрастает.

Проблеме борьбы с депрессией посвящена масса исследований и публикаций. Тем не менее проблема терапевтической резистентности депрессий становится все более актуальной. В отечественной литературе последних лет мы не нашли работ, всесторонне и полно освещающих все аспекты и методы лечения депрессий. В связи с этим монография международного авторского коллектива представляет интерес не только для врачей психиатров, но и для врачей общей практики, сталкивающихся с проблемой лечения депрессий. Авторам удалось суммировать огромный материал практически по всем современным методам лечения депрессивных расстройств. Сделана серьезная попытка отразить все современные методы диагностики депрессивных состояний различного генеза. Можно рассматривать эту монографию как дальнейшее развитие идей, заложенных в книге Ю.В. Быкова «Резистентные к терапии депрессии», изданной в 2009 году.

Весь процесс терапии депрессий рассматривается по последовательным этапам (шагам). Сделана попытка обобщить опыт лечения депрессий, начиная с дебюта заболевания, т.к именно в этот момент начинается профилактика

положительной резистентности. Уделено достаточное внимание проблеме выявления сопутствующих заболеваний, осложняющих лечение и способствующих хронизации болезни. Подробно рассмотрены вопросы монотерапии и комбинированного лечения АД. Интересен материал четвертой главы (шаг пятый), где детально рассматривается потенцирование действия АДов медикаментами других групп. В этой главе могут найти для себя много интересного не только врачи общей практики, но и профессионалы — психиатры.

Достаточно освещены особенности лечения депрессий в различных возрастных группах. На высоком профессиональном уровне излагаются и популяризируются немедикаментозные методы лечения. Чувствуется наличие собственного опыта одного из соавторов, отработавшего несколько лет в реанимационном отделении большой психиатрической больницы. Полностью разделяю мнение авторов о предпочтительности лечения депрессий пожилого возраста электрошоками.

Думаю, что простой язык, полнота материала, хороший предметный указатель позволят использовать монографию также и как справочник по лечению депрессивных расстройств.

Гуревич Лев Григорьевич,
Врач-психиатр, кандидат медицинских наук,
Заслуженный врач РФ

РЕЦЕНЗИЯ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРА МАЗО ГАЛИНЫ ЭЛЕВНЫ

Актуальная тенденция современной медицины — персонификация использования современных медицинских подходов. Именно поэтому основной акцент современных исследований приходится на разработку методов лечения для пациентов, применение у которых стандартных терапевтических методов не эффективно. Выход книги, нацеленной на изучение вопроса резистентных депрессий, вызывает несомненный интерес. Депрессию с уверенностью можно назвать одним из наиболее распространенных психических расстройств — с одной стороны, а с другой — одним из наиболее труднокурабельных заболеваний. Если данные ранних исследований утверждали, что положительный результат от лечения удается добиться у 60% пациентов, то современные публикации показывают менее оптимистичные результаты — не более 40%.

Концепция терапевтической резистентности при депрессии разрабатывается уже на протяжении почти 50 лет, но до сих пор именно ее можно считать одной из самых противоречивых в психиатрии. Обзор авторами основных подходов к выделению терапевтической резистентности при депрессии, а также критическая оценка различных систематик этого психопатологического феномена имеет не только научное, но и практическое значение. Объясняется это тем, что основная научная цель — определение биологического субстрата

терапевтической резистентности. Пониманию этого способствует подробный анализ основных гипотез патогенеза депрессии. Главная практическая цель — выбрать терапевтическую тактику, которая способствует преодолению терапевтической резистентности. Именно на это нацелены большое количество как отечественных, так и зарубежных публикаций, анализируемых авторами данной книги.

Предложенный авторами пошаговый алгоритм преодоления терапевтической резистентности при депрессии может существенно облегчить практическому врачу ведение пациентов с резистентными депрессивными состояниями. В монографии рассматривается большое количество различных терапевтических воздействий (фармакологических и нефармакологических), которые можно определить как экспериментальные. Вместе с тем, современная медицина, в том числе и психиатрия, базируется на принципах доказательности. И ни одна терапевтическая тактика, даже если она имеет теоретическое обоснование, не может считаться рекомендованной к использованию без проведения репрезентативных с точки зрения доказательной медицины клинических исследований. Но подробный анализ различных методов потенцирования действия АДов важен для дальнейшего изучения вопросов оптимизации ведения пациентов, не достигающих ремиссионных состояний.

Методы персонификации в некоторых областях медицины (онкология, эндокринология) основываются на фармакогенетических исследованиях. В психиатрии это направление пока находится только на начальных этапах развития. Именно поэтому системный анализ пациентов с резистентными депрессиями, включающий патофизиологические, клинические и фармакологические исследования может еще на один шаг приблизить к цели, определенной еще на заре психофармакологии — «правильное лекарство для правильного пациента».

Доктор медицинских наук, профессор
Г. Э. Мазо

ПРЕДИСЛОВИЕ Ю.В. БЫКОВА

Как показало время, выход нашей первой небольшой книги «Резистентные к терапии депрессии» (2009) не остался незамеченным ни для врачей, ни для пациентов. Последующий диалог с читателем и то количество отзывов, которое мы получили, продемонстрировали, что мы затронули весьма важную тему. Однако большую часть откликов составляли вопросы о терапевтически резистентных депрессиях (ТРД), зачастую выходившие за рамки нашей первой монографии. Да и собственный последующий анализ литературы показал, что в первой своей работе мы продемонстрировали лишь малую часть из того, что на сегодняшний день известно об этой интереснейшей теме. Другими словами, представленный нами ранее материал породил больше вопросов, нежели ответов. Поэтому практическое применение нашей первой книги оказалось затруднено для врачей-практиков, пытающихся бороться с резистентными депрессивными состояниями. С учетом этого мы поставили перед собой новую задачу — значительно расширить материал, касающийся вопросов ТРД, и преподнести его в форме, максимально приближенной к практическим рекомендациям, чтобы еще больше облегчить работу врачей при борьбе со столь непростым состоянием.

Учитывая отклики читателей, мы бы хотели в самом начале ответить на часто задаваемый нам вопрос, который можно обобщить так: «Зачем анестезиологу-реаниматологу затрагивать тему о депрессивных состояниях?». Действительно, анестезиология — это наша основная специальность, но хотелось бы напомнить, что лечением сложных и трудных пациентов психиатрического профиля в идеале должны заниматься не «реаниматологи», а «психореаниматологи» (необходимость в существовании такой специализации давно подтверждена научными доказательствами [А.И. Нельсон, 1999]). Специалисты данного профиля зачастую получают двойную специализацию (как по анестезиологии-реаниматологии, так и по психиатрии), и автор первой монографии не является исключением. К тому же проведение многих нефармакологических методик, направленных на борьбу с ТРД (например, ЭСТ, ПА или АКТ) просто немыслимо без участия анестезиолога, с параллельным грамотным проведением анестезиологического обеспечения. Да и описывать эти процедуры анестезиологи берутся несколько с другой стороны, нежели врачи-психиатры.

Однако учитывая, что основное содержание нашей новой книги все же затрагивает вопросы, традиционно относящиеся к классической психиатрии (а точнее к ПФТ), мы решили расширить свой авторский коллектив. На помощь к нам пришли врач-психиатр, кандидат медицинских наук Максим Константинович Резников и известный популяризатор медицинских знаний Роман Александрович Беккер из Израиля. Поэтому наша новая книга будет носить интернациональный характер. Мы надеемся, что вопросов после прочтения этой книги у читателя будет гораздо меньше, чем при знакомстве с нашей первой работой. Тем не менее, мы, как всегда, готовы к критическим замечаниям в наш адрес. Обоснованная критика, как показал наш собственный опыт, только повышает качество подаваемого нами материала.

СВЯЗЬ С АВТОРАМИ

Для связи с авторами, критических замечаний и предложений по улучшению книги просим писать E-mail по адресу: depressionbook@list.ru.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы бы хотели выразить искреннюю благодарность всем коллегам, которые помогали нам при работе с данной книгой. Данное руководство не было бы столь полным и познавательным, если бы мы не получили значительное количество дополнительной информации в виде научных статей, ответов на наши вопросы, да и просто полезных советов со стороны как зарубежных, так и отечественных специалистов, занимающихся вопросами ТРД. В этом же разделе с большой теплотой перечислим коллег, внесших определенную помощь при написании нашего руководства. А именно: Fadi Maalouf (Фади Маалуф), Jennifer Loftis (Дженифер Лофтиз), John O'Reardon (Джон О'Рердон), Alison Little (Элисон Литл), Michele Fornaro (Майкл Форнаро) из США, Rosa Palaus (Роза Палаус) из Испании, Leah Fostick (Леах Фостик) из Израиля, Tom Bschor (Том Бсхор) из Германии, André Carvalho (Андре Корвальо) из Бразилии, Jeroen Waarde (Джерон Ваарде) из Нидерландов.

Отечественные психиатры также внесли существенный вклад в работе над книгой. Илья Игоревич Антипин, врач-психиатр из Татарстана, оказал неоценимую помощь при работе с текстом книги. Алексей Александрович Алексеев, врач-психиатр из Одессы, предоставил нам фотографии своего кабинета ИБТ и ПР, а также несколько клинических примеров из своей практики. Доктор медицинских наук Евгений Юрьевич Абриталин из Санкт-Петербурга, кандидат медицинских наук Лев Григорьевич Гуревич из Москвы и доктор медицинских наук из Санкт-Петербурга, Галина Элевна Мазо любезно согласились дать рецензию на нашу достаточно непростую публикацию. Врачи-психиатры Моисеенко Юрий Иванович и Салынцев Игорь Всеволодович дополнительно консультировали нас по вопросам гипнотерапии.

Особая благодарность и нашим пациентам, от которых мы постоянно черпаем свои знания, и в особенности Дмитрию Бакаю из Санкт-Петербурга, чья въедливость и дотошность при прочтении черновика нашей книги позволила нам заметить и исправить большое количество ошибок и неточностей. Отдельная благодарность российскому психореаниматологическому ресурсу (psychoreanimatology.org), чья информационно-научная база давала при написании книги существенную помощь.

Отдельные теплые слова и нашим семьям, с которыми мы уменьшили контакт на время написания данного руководства.

Помимо специалистов, с которыми у нас был личный контакт по вопросам диагностики и лечения ТРД, также хотелось бы упомянуть и ведущих мировых специалистов в этой весьма непростой терапевтической области. В первую очередь благодаря книгам и научным статьям этих авторов была заложена фундаментальная база по вопросам диагностики и классификации резистентных состояний и подходов к их лечению. В качестве отдельной благодарности этим ученым мы преподнесли информацию о них с небольшой библиографической справкой.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ

Вовин Руслан Яковлевич (1921–2004), российский врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор. Один из наиболее ярких представителей российской психиатрии, им была создана отечественная школа психофармакотерапевтов. В частности, занимался исследованиями в области вторичной профилактики фазных аффективных расстройств с использованием ПЭП. Является автором книги «Затяжные депрессивные состояния», выпущенной в 1982 году, по сути, являвшейся единственной публикацией, прицельно освещающей вопросы ТРД в СССР.

Нуллер Юрий Львович (1929–2003) — российский врач-психиатр, психофармаколог, доктор медицинских наук, профессор. Автор книги «Депрессия и деперсонализация», в которой освещены многие вопросы затяжных и резистентных депрессивных состояний. Являлся автором концепции эндогенной тревоги, эндогенных тревожных фаз (по аналогии с эндогенной депрессией и манией). Благодаря Ю.Л. Нуллеру стали известны методики лечения деперсонализации внутривенным вливанием высоких доз налоксона, а также лечения тревожных депрессий и деперсонализации высокими дозами АЛ, центральными α-адреноблокаторами (пирроксан).

Мосолов Сергей Николаевич — российский врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор. Руководитель Научно-методического центра психических заболеваний Росздрава. Автор более 450 научных трудов, в том числе 14 монографий. Спектр клинических интересов — вопросы ПФТ, в частности АД, нефармакологические методы лечения депрессивных расстройств, в том числе вопросу связанные с ТРД.

Нельсон Александр Ильич — российский врач-психиатр, анестезиолог-реаниматолог, кандидат медицинских наук. Основатель отечественной психореаниматологической школы. Особый клинический интерес А.И. Нельсона — применение ЭСТ при различных резистентных состояниях. Является автором двух отечественных учебников на тему ЭСТ. Член редколлегии Journal of ECT. Помимо ЭСТ внедрял и применял на практике различные противорезистентные методики, такие, как АКТ, ИКТ, ПА, ГБО, КЦГ и др.

Мазо Галина Элевна — российский врач-психиатр, эндокринолог, доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии Санкт-Петербургской Государственной Медицинской Академии, руководитель Группы Эндокринологической Психиатрии НИПНИ им. Бехтерева. Автор более 80 научных публикаций. Основные направления научной деятельности — вопросы клиники и терапии депрессивных состояний, в том числе и ТРД.

Абриталин Евгений Юрьевич — российский врач-психиатр, доктор медицинских наук кафедры психиатрии Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова (г. Санкт-Петербург). Прицельно занимается вопросами фармакорезистентных депрессивных расстройств.

ИНОСТРАННЫЕ СПЕЦИАЛИСТЫ

Подкорытов Владимир Семенович — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клинической, социальной и детской психиатрии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, председатель Проблемной комиссии МОЗ и АМН Украины «Психиатрия». Автор 7 монографий (в том числе один из авторов книги «Депрессии. Современная терапия», освещающей многие противорезистентные методики) и автор более 200 научных работ по различным проблемам психиатрии.

Maurizio Fava (Маурицио Фава) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор Массачусетского госпиталя в Бостоне (США). Является одновременно заведующих кафедрой и исполнительным директором сети клинических исследований, касающихся вопросов ТРД. Один из ведущих специалистов по вопросам фармакотерапии ТРД. Автор более 400 научных статей, является редактором 6 книг, посвященных вопросам аффективных нарушений, в том числе и ТРД. Один из авторов исследования «STAR'D».

Andrew Nierenberg (Эндрю Ниренберг) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор Массачусетского госпиталя в Бостоне (США). Считается ведущим специалистом в Северной Америке по лечению аффективных расстройств, особенно с резистентным течением. Опубликовал более 250 оригинальных статей и более 60 обзоров. В сферу клинических интересов также относит БАР. Участник множества РКИ, посвященных вопросам ТРД.

George Papakostas (Джордж Папакостас) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор Массачусетского госпиталя в Бостоне (США). Редактор раздела «Психофармакология» World Journal Biology Psychiatry. Клинические интересы — фармакотерапия БДР, в том числе ТРД, изучение эффекта плацебо при лечении депрессивных расстройств, изучение клинических и биологических маркеров результатов лечения БДР. Автор более 150 научных публикаций и глав в книгах, является автором руководства «Фармакотерапия Депрессий».

Jonh Rush (Джон Раш) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии юго-западного медицинского Университета в Далласе (США). Является автором и соавтором более 470 статей и 10 книг, посвященных вопросам лечения депрессивных расстройств, особенно ТРД. Являлся главным финансистом исследования «STAR'D». Вместе с M. Thase является автором одной из базисных классификаций ТРД.

Michel Thase (Майкл Фэйз) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор Питсбурского медицинского Университета (США). Ведущий клинический исследователь в области аффективных нарушений, особенно с резистентным течением. Автор более 350 научных статей и 7 книг посвященных аффективной патологии. Главный редактор авторитетного американского издания «Бюллетень психофармакологии». Клинические интересы — когнитивная терапия в лечении депрессивных расстройств, комбинированная терапия при ТРД.

Madhukar Trivedi (Мадукар Триведи) — врач-психиатр, доктор медицинских наук, профессор, в Далласе, штат Техас (США). Один из ведущих специалистов в области лечения аффективных нарушений. Научные интересы — методы Доказательной Медицины (ДМ) при фармакотерапии БАР и ТРД. Является одним из участников и разработчиком исследования STAR'D. Активно изучает эффективность лечения депрессивных расстройств в первичном звене здравоохранения. Автор более 100 научных работ по вопросам ТРД.

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине все меньше остается нозологических единиц, которые, несмотря на самый современный подход и востребованность их изучения, до сих пор остаются спорными, а классификация их — неопределенной. К таким нозологиям и относят ТРД. Ситуация с ТРД в мире напоминает, на наш взгляд, старинную индийскую притчу о слоне и слепых мудрецах, которые на ощупь, трогая слона, пытались понять, на что же похож слон? Тот мудрец, что трогал слона за ногу, считал, что слон похож на колонну, тот, кто трогал его за ухо, настаивал, что животное похоже на огромный лист дерева, а хобот слона наводил другого мудреца на мысли о том, что слон похож на канат. Примерно то же самое происходит сейчас в научном сообществе, занимающемся вопросами ТРД. Чтобы понять, почему так происходит, следует сначала понять масштаб и актуальность проблемы ТРД и депрессий вообще.

То, что депрессивные расстройства на сегодняшний день занимают четвертую строку среди всех причин заболеваемости и смертности в общемировой популяции, а к 2020 году при сохранении нынешних темпов роста выйдут на второе место, уступив свои позиции только ИБС, давно уже не является ошеломляющей новостью [C.J. Murray, A.D. Lopez, 1996]. Рост числа страдающих депрессивными расстройствами больных во всем мире очевиден. Все чаще звучит гипотеза, что весомый вклад в заболеваемость депрессиями вносит генетическая предрасположенность, распространенность которой составляет до 40–50% [M. Fava, K.S. Kendler, 2000]. Современные данные говорят о том, что около 16% людей перенесли хотя бы один депрессивный эпизод за жизнь [R.C. Kessler et al, 2005]. На фоне такой печальной статистики за почти 50-летний период существования ПФТ обнаружилась вторая, не менее безрадостная проблема, а именно, то, что депрессивные расстройства не всегда успешно лечатся. Хорошо известно, что приблизительно $^{1}/_{3}$ пациентов не реагируют на лечение первым назначенным АД, вне зависимости от выбранного класса препарата [Г.Э. Мазо, 2008; M.T. Berlim, G. Turecki, 2007], другая же $^{1}/_{3}$ пациентов дает лишь частичное улучшение при лечении АД, также вне зависимости от выбранного класса препарата [M. Bauer et al, 2007]. Согласно обобщенным данным, до 15–33% депрессивных пациентов остаются резистентны к двум и более лечебным стратегиям, включая и немедикаментозные методы лечения [A. Little, 2009]. В результате этого до 20% пациентов имеют проявления депрессии в течение 2 лет после начала заболевания, несмотря на проводимое лечение [M. Fava, 2003]. Если же посмотреть на проблему с другой стороны, то получается, что только 20–30% больных с депрессивными расстройствами выходят в полную ремиссию при назначении АД первой линии выбора [А.С. Аведисова, 2011].

В результате выделения групп пациентов, не реагирующих или слабо реагирующих на лечение АД или на применение немедикаментозных методик, со временем от классической депрессии и стала отделяться новая нозологическая единица — «резистентные депрессии». Но здесь проблема разделяется

на две разнополюсных стороны. С одной стороны — это актуально. Много пишется о том, что в последнее десятилетие интерес к ТРД вырос во многих странах мира [M.T. Berlim, G. Turecki, 2007], что ТРД часто встречается на практике и связана с глубокой психоэмоциональной инвалидностью и большими экономическими потерями [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010; H.G. Ruhé et al, 2011]. Только с 2005 года проблеме резистентной депрессии были посвящены более 1000 публикаций в крупных журналах (по запросу «treatment resistant depression» в базе «PubMed»). По некоторым данным, ТРД ежегодно диагностируется у 4400 американских пациентов, резистентных к приему АД и к ПТ [M. Fava, 2003], а применение ЭСТ с частотой 100 000 сеансов в год свидетельствует о том, насколько ТРД распространена в США.

С другой стороны — это путаница с определениями, клиническими предикторами и четкими терапевтическими алгоритмами при подходах к ТРД [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010]. Порой складывается впечатление, что многочисленные споры об определениях и классификациях ТРД затмевают истинные проблемы, связанные с этим непростым клиническим состоянием. Поэтому при составлении данного практического руководства мы попытались внести ясность в основные неразрешенные аспекты, а именно:

1) Попытаться дать наше собственное определение ТРД.
2) Помочь практическим врачам в проведении дифференциальной диагностики между ложной (псевдо-) и истинной резистентностью.
3) Осветить возможные клинические предикторы ТРД на практике.
4) Описать необходимую для уточнения диагноза ТРД и исключения сопутствующей патологии лабораторную и инструментальную диагностику.
5) Привести краткие фармакологические характеристики и сравнительные описания положительных и отрицательных качеств основных групп АД и помочь практическим врачам понять, чем каждая группа в отдельности может быть полезна при борьбе с ТРД.
6) Привести четкие алгоритмы пошаговой помощи больным с резистентными депрессивными состояниями.
7) Описать имеющиеся альтернативные нефармакологические методики лечения ТРД.

Авторы надеются, что наши практические рекомендации окажутся полезны определенному кругу клиницистов при лечении больных с ТРД.

ЧТО ВЫ НАЙДЕТЕ В ЭТОЙ КНИГЕ?

Что такое истинная резистентность? И чем она отличается от псевдорезистентности? Для чего это важно понимать при лечении больного? Какой АД стоит выбрать в той или иной ситуации в качестве препарата первой линии? Когда стоит заменять АД, комбинировать АД или потенцировать («аугментировать») АД препаратом из другого фармакологического класса? А если не помогают и лекарства, какому нефармакологическому методу стоит отдать предпочтение? Пожалуй, это основные вопросы, ответы на которые читатель может получить при прочтении данной книги.

Возможно, содержание книги покажется определенному кругу отечественных врачей несколько необычным. Как станет понятно по ходу изучения материала, мы постарались выстроить общую структуру материала ближе к зарубежному подходу к терапии ТРД. А поэтому читатель откроет для себя несколько необычные для отечественной («постсоветской») школы методики терапии ТРД (например, с применением кетамина, опиоидных агонистов, ПС или гормональных препаратов). То, что может быть с удивлением воспринято некоторыми отечественными специалистами при прочтении нашей работы, за рубежом уже давно считается традиционными подходами, к тому же имеющими по современным стандартам ДМ клиническую эффективность.

С другой стороны, мы не забыли упомянуть и о таких методиках борьбы с ТРД, которые в основном применяются в России, а в зарубежных странах либо забыты, либо вообще никогда не применялись (речь идет о АКТ, ПА или об УФОК). То есть мы постарались собрать воедино все известные методики терапии ТРД в одной книге и предоставить данные об уровне доказательной базы, обосновывающей целесообразность их применения.

Чтобы наглядно продемонстрировать, как не надо лечить больных с различными клиническими ситуациями (которые, по тем или иным причинам, почему-то относят к ТРД) мы привели некоторые клинические примеры из собственной практики. В противовес этому нами приведены и совсем другие примеры, наглядно показывающие, что есть истинные ТРД и как мы боролись с ними в своей практической деятельности. Книга дополнена схемами и таблицами, которые, как мы надеемся, позволят врачам-психиатрам принимать быстрые и правильные решения при выборе тактики лечения ТРД.

ЧЕГО ВЫ НЕ НАЙДЕТЕ В ЭТОЙ КНИГЕ?

Бесспорно, наша книга предназначается в первую очередь врачам-психиатрам. Поэтому мы полагаем, что коллеги, которые заинтересуются нашей работой, уже имеют некие фундаментальные знания в области депрессивных расстройств. Именно поэтому мы не стали останавливаться на таких общих вопросах, как определение и диагностические критерии депрессивного синдрома в рамках различных заболеваний, определение и диагностические критерии депрессии как отдельной нозологической единицы (большого депрессивного расстройства), классификация депрессивных расстройств, симптоматика и клинические проявления депрессии. Также мы не стали подробно останавливаться на описании АД с общих фармакологических позиций (химическая структура, фармакодинамика и фармакокинетика), полагая, что краткая сравнительная характеристика с акцентом на положительных и отрицательных качествах этой группы препаратов при лечении ТРД будет куда более уместной в этой книге. То же касается и других фармакологических агентов, которые не относятся к классическим АД, однако тем не менее имеют применение при ТРД. И здесь нами сделан акцент прежде всего не на общее фармакологическое описание этих лекарств, а на их практическое применение при ТРД. Мы постарались привлечь внимание врачей к вопросам сравнительной эффективности и безопасности различных групп препаратов при ТРД, а также к клиническим предикторам их возможной эффективности при назначении.

Нефармакологические методы лечения ТРД также описаны нами с позиций сравнительной эффективности и безопасности. Учитывая многообразие таких методов и ограниченность объема книги, мы не смогли уделить много внимания практическим вопросам методологии их применения, а значит, читатель не сможет рассчитывать на то, что при знакомстве с определенной методикой (например, АКТ или ЭСТ), он беспрепятственно тут же сможет применить их на практике. Для более детального изучения этих методик, к счастью, в России уже существует более узкоспециализированная литература по некоторым биологическим методикам.

В заключение еще раз обращаем внимание читателей, что подача материала в данной книге несколько отлична от традиционной для отечественных учебных пособий и монографий по ТРД.

ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЯХ

РЕЦЕПТОРЫ И НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ

Мы решили начать эту главу с фундаментальных данных, без знания которых вряд ли можно со всей ответственностью подходить к лечению аффективной патологии. Практикующий врач должен владеть базовыми знаниями в области нейрофизиологии, поскольку именно нарушения обмена нейромедиаторов лежат в основе патогенеза различных депрессивных состояний, а данные о разнообразии рецепторов и их физиологической и патофизиологической роли могут улучшить понимание врачом возможностей имеющегося в его руках терапевтического арсенала. Поэтому кратко вспомним нейротрансмиттеры и их основные рецепторы.

Рецепторы — структурные внутри- и внеклеточные элементы, принимающие сигналы от нейротрансмиттеров. Помимо рецепторов, для нас будут интересны еще и их лиганды (агенты, соединяющиеся с рецепторами).

Нейротрансмиттеры (нейромедиаторы). Биологически активные вещества, которые осуществляют передачу импульса между нейронами, который в свою очередь вызывает высвобождение медиатора. Молекулы медиаторов, связываясь со специфическими нейрорецепотрами, дают запуск биохимических реакций. Для упрощения подачи материала, в таблице 1.1 нами суммированы основные нейротрансмиттеры и их основные физиологические функции.

Таблица 1.1

Основные нейротрансмиттеры и их физиологические функции

Нейротрансмиттер	***Функция***
АМИНОКИСЛОТЫ	
Глутаминовая кислота (глутамат)	Основной афферентный нейротрансмиттер, связан с процессами обучения и памяти
Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)	Основной ингибирующий медиатор ЦНС, вовлечен в торможение реакций страха и беспокойства, является «антистрессорным» нейротрансмиттером
Аспарагиновая кислота	Возбуждающий нейротрансмиттер
Аминоуксусная кислота (Глицин)	Ингибирующий медиатор. Понижает выделение глутамата и повышает содержание ГАМК
МОНОАМИНЫ	
Серотонин	Тормозящий нейротрансмиттер. Регулирует настроение, сон, память, чувства тревоги и навязчивости
Дофамин	Возбуждающий/тормозящий нейротрансмиттер. Влияет на чувство удовольствия, память и моторные функции

Норадреналин	Возбуждающий нейротрансмиттер. Способствует концентрации внимания и является стрессорным медиатором.
Адреналин	Возбуждающий нейротрансмиттер. Влияет на когнитивные процессы, мышление и внимательность
Мелатонин	Тормозной нейротрансмиттер. Регулирует циркадианные ритмы и сон
Триптамин	Предшественник серотонина. Обладает психоактивными свойствами
Тирамин	Тормозящий «ложный» нейромедиатор. Предшественник моноаминов
Октопамин	Тормозящий «ложный» нейромедиатор. Аналог дофамина
Фенилэтиламин	Предшественник ряда нейротрансмиттеров, оказывающих галлюциногенное и психостимулирующее действие
Гистамин	Участвует в регуляции аппетита, сна и бодрствования
ПЕПТИДЫ	
β-эндорфин	Участвует в регуляции полового поведения, сна, аппетита, болевой чувствительности, стрессорных реакций и др. Является эндогенным лигандом опиоидных рецепторов
Вазопрессин	Участвует в регуляции агрессивности, привязанности, родительского поведения и др.; кроме того, регулирует водно-солевой гомеостаз, Ад, повышается при стрессе, боли, психозах, депрессиях
Окситоцин	Участвует в реализации либидо, чувств привязанности и любви, различных форм полового поведения, оргазма, чувств удовольствия и удовлетворения, социальных взаимодействий; регулирует тонус матки, запускает процесс родов, усиливает лактацию, обладает анксиолитическими свойствами
Соматостатин	Тормозит выделение гипофизом соматотропина и АКТГ
Инсулин	Участвует в регуляции углеводного обмена и обмена калия, в регуляции аппетита, оказывает анаболическое действие (повышает биосинтез белков и уменьшает их распад), необходим для нормального протекания процессов запоминания и усвоения информации

Соматотропин	Гормон роста, повышает интенсивность анаболических процессов в тканях, биосинтез белка, аппетит, усиливает линейный рост костей при незакрытых зонах роста, повышает их минеральную плотность; в мозгу является нейропептидом, повышает устойчивость нейронов к неблагоприятным воздействиям, улучшает память, когнитивные способности
ИНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ	
Глюкокортикоиды	Основные медиаторы стресса, реакции на воспаление, боль, инфекцию и другие неблагоприятные факторы; оказывают сильное противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее (в малых дозах иммуностимулирующее, в больших иммуносупрессивное) действие, регулируют углеводный, жировой и белковый обмен, повышают чувствительность адренергических структур
Минералокортикоиды	Активизируют «ренин-ангиотензин-альдостерновую систему», что может быть задействовано в развитии депрессий. Могут влиять на выработку 5-НТ
Тестостерон	Обладает самостоятельной антидепрессивной активностью, четкий генез которой пока неизвестен
Трийодтиронин	Влияет на высвобождение 5-НТ в корковых структурах. Может выступать котрансмиттером НА в адренергических структурах
Эстрогены	Имеют взаимодействие с ГАМК, серотонинергической и адренергической ситемами
ИНЫЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ	
Ацетилхолин	Вовлечен в процессы внимания и памяти. Участвует в патофизиологии аффективных нарушений
Амиды жирных кислот	Влияют на сон, настроение, аппетит, либидо, обучение и память
Эйкозаноиды	Влияют на обмен 5-НТ. Обладают про- и противовоспалительными свойствами
Таурин	Тормозит синаптическую передачу. Улучшает энергообмен

ОСНОВНЫЕ ГИПОТЕЗЫ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ

1) ***Депрессия как мультисистемное расстройство.*** В связи с тем, что многие патофизиологические аспекты депрессивных расстройств на сегодняшний день до конца не изучены, есть предположение, что патологическое состояние, собирательно обозначаемое как депрессия, на самом деле включает в себя много разнообразных патологических состояний с различной этиологией и патогенезом, но со сходной клинической картиной [A.J. Rush, 2007]. Например, считается, что в патогенезе депрессивных расстройств может играть роль микст из стрессорных факторов и нарушений иммунитета [S.M. O'Brien, 2007; R. Dantzer et al, 2008]. Причины депрессий вообще весьма многообразны: ими могут быть и эндокринные нарушения (эндокринно обусловленные депрессии), и аутоиммунные и воспалительные расстройства (иммунно обусловленные депрессии), и экзогенно-органические повреждения ЦНС (ЧМТ, ОНМК, последствия интоксикаций и т.п.), а также эндогенно-органические заболевания (первично-дегенеративные деменции, генуинная эпилепсия), или психогенные факторы (психогенные или «невротические», реактивные депрессии). Кроме того, существуют депрессии, аутохтонно возникающие по неизвестным причинам, например, нейрофизиологические и нейрохимические нарушения с генетической предрасположенностью (истинно эндогенные депрессии), или в связи с соматическими заболеваниями (соматогенные депрессии), или связанные с врачебными вмешательствами и назначением лекарственных препаратов (ятрогенные или фармакогенные депрессии). В большинстве случаев у одного и того же больного в патогенезе депрессии играет роль не один какой-либо патогенный фактор, а та или иная совокупность патогенных факторов. Например, представляет интерес вопрос о том, почему при одной и той же силе стрессорного воздействия у одного больного развивается реактивная депрессия, а у другого нет — ясно, что, хотя депрессия и считается в данном случае психогенной, реактивной, в ее патогенезе может играть роль некая конституциональная, «эндогенная» предрасположенность. С другой стороны, из практики известно, что у больных с БАР или РДР (т.е. заболеваниями, классифицируемыми как эндогенные) нередко первые в жизни аффективные фазы развиваются при воздействии очевидных и достаточно сильных психогенных провоцирующих факторов, но в дальнейшем подобные состояния нередко возникают при воздействии все меньших по силе и все менее очевидных стрессорных факторов, в конце концов приводя к видимо аутохтонному, «эндогенному» возникновению очередных аффективных фаз без очевидных провоцирующих факторов, а также к учащению, утяжелению и удлинению фаз по мере развития болезни. Чтобы объяснить этот феномен, Robert M. Post в 1980 году предложил своеобразное расширение концепции

«раскачки маятника» (kindling theory), впервые предложенной Graham Goddard в 1967 году применительно к патогенезу эпилептических приступов, на патогенез БАР и РДР [J.C. Ballenger, R.M. Post, 1980]. Другие авторы подчеркивали значение накопления множества мелких, казалось бы, незначительных стрессов или воздействия длительного хронического (нередко неосознаваемого) стресса, переходящего в дистресс, для возникновения кажущихся аутохтонными аффективных приступов (так называемая теория хронического стресса Селье — chronic stress theory). Несколько ранее, в 1952 году, H. Weitbrecht предложил так называемую концепцию эндореактивных депрессий, согласно которой всякая депрессия возникает вследствие сложного сочетания эндогенных и психогенных факторов, и у больных, традиционно относимых к одному из полюсов шкалы — к «эндогенным» или «реактивным» депрессивным больным — различается, на самом деле, лишь соотношение роли тех или иных патогенных факторов в патогенезе конкретно их заболевания и даже конкретного эпизода депрессии [H.J. Weitbrecht, 1952]. Эта теория была в свое время подвергнута обоснованной критике коллег, однако нельзя не признать, что в свете наших современных знаний, с одной стороны, о наследственной предрасположенности к депрессиям, и, с другой стороны, о роли хронического стресса и вызываемой им дисфункции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» в патогенезе депрессий, в ней есть и рациональное зерно.

2) ***Моноаминовая гипотеза.*** Ведущей гипотезой патогенеза депрессии является нарушение баланса моноаминов в головном мозге, таких, как 5-НТ, НА и ДА [J.J. Mann, 2005]. Это наиболее популярная в последние 60 лет теория. Она поддерживается теми фактами, что такие АД, как ТЦА и ИМАО, повышают уровень моноаминов в ЦНС и приводят к купированию депрессии [D.A. Morilak, A. Frazer, 2004]. А последующее эффективное внедрение АД из групп СИОЗС, СИОЗН, СИОЗСН только укрепило эту теорию [C.E. Renard et al, 2001].

   Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая гипотеза. Вторая по популярности после моноаминовой гипотеза патогенеза депрессии. Возникла в 1996 году после публикации доказательств причастности изменения концентрации КРФ, АКТГ и кортизола к развитию депрессивных расстройств [F. Holsboer, N. Barden, 1996; F. Holsboer, 2000].

3) ***Нейротрофическая гипотеза.*** Эта гипотеза патогенеза депрессии предполагает, что причиной депрессивного расстройства может служить снижение содержания мозгового нейротрофического фактора — Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) и фактора роста эндотелия сосудов — Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) в гиппокампе и в лимбических структурах, в то время как АД оказывают свое терапевтическое действие именно за счет устранения данного дефицита [C. Pittenger, R.S. Duman, 2008].

4) ***Старение гиппокампа и клеточная теория пластичности.*** Гипотеза основана на обнаружении явления уменьшения количества нейронов в гипокампе и нарушения пластичности клеток в зубчатой извилине при аффективных расстройствах [G. Kempermann, G. Kronenberg, 2003]. Эти наблюдения побудили исследователей сделать вывод о том, что депрессия может быть связана с потерей нейронов в этой области мозга [R.M. Sapolsky, 2000]. К тому же было показано, что лечение АД, НТ, ЭСТ может увеличивать нейрогенез в гиппокампе [L. Santarelli et al, 2003].
5) ***Макрофагальная теория.*** Некоторые исследователи связывают развитие депрессии с аномально высоким уровнем цитокинов при данном заболевании (а именно, воспалительных цитокинов и интерлейкинов) [R. Dantzer et al, 2008].
6) ***Циркадианная теория.*** Показано, что изменение длины цикла «день-ночь» — может быть причиной САР [T. Dalgleish et al, 1996]. Кроме того, нарушение регуляции циклов «сон-бодрствование», Т тела, АД (которые находятся под контролем циркадианных часов) также играют не последнюю роль в развитии аффективной патологии [D. Bell-Pedersen et al, 2005].

НЕКОТОРЫЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

1) ***Гипоталамус и его пептиды.*** Недавно показано, что пептиды, находящиеся в гипоталамусе, отвечают не только за регуляцию пищевого поведения, но и за настроение тоже [E.J. Nestler, W.A. Jr. Carlezon, 2006]. Например, у такого пептида, как орексин (гипокретин) обнаружен антидепрессивный эффект [M. Lutter et al, 2008]. Такие нейропептиды, как меланокортин и нейропептид Y, также могут регулировать поведенческие реакции [E.J. Nestler, W.A. Jr. Carlezon, 2006]. Нейропептид Y вообще является перспективной целью разработки новых средств для лечения депрессии, не случайно его низкие концентрации находят в плазме и спинномозговой жидкости у депрессивных больных, а также у суицидальных пациентов [L. Caberlotto, Y.L. Hurd, 2001].
2) ***Эстрогеновая теория.*** Давно отмечена связь между депрессивными расстройствами и менопаузой у женщин [E.W. Freeman et al, 2006]. Хотя влияние эстрогенов на течение депрессий у мужчин остается недостаточно изученным, есть данные, что изменений в настроении после орхиэктомии, проведенной по медицинским показаниям (например, при злокачественных опухолях яичек) можно избежать, проводя лечение мужчин эстрогенами [Z.A. Hughes et al, 2008].
3) ***Генетические механизмы.*** В последнее время ведутся поиски механизмов быстрого антидепрессивного эффекта некоторых веществ [M.G. Lee et al, 2006; N. Tsankova et al, 2007]. Есть предположение, что

данный эффект возможен за счет изменения транскрипции генов в нейронах за счет изменения ковалентных связей (например, ацетилирование, метилирование, фосфорилирование).

Список альтернативных гипотез патогенеза депрессий может быть продолжен с указанием еще многих теорий (например, с вовлечением системы эндогенных опиоидов, гистаминовой, эндоканнабиноидной и других систем). Более детально о других возможных альтернативных гипотезах мы поговорим при разборе лечебных вопросов.

На сегодняшний день о патофизиологических механизмах развития депрессивных расстройств известно настолько много, что вряд ли вся имеющаяся базовая информация поместится не только в отдельную главу, но и даже в целую отдельную книгу. К тому же мы не ставили перед собой цель осветить уже хорошо известные и изученные факты о патофизиологии данного заболевания. Мы посчитали необходимым лишь напомнить читателю основные теории развития депрессии. Сделано это для того, чтобы приоткрыть занавес перед проблемой резистентности и основных подходов к ее лечению. Логично предположить, что чем больше у практического врача будет знаний о существующих механизмах развития депрессивных расстройств, тем больше вариантов борьбы с кажущимися неизлечимыми депрессиями он будет иметь.

ПОНЯТИЕ О ТРД

Принято считать, что само понятие «ТРД» (англ. Treatment Resistant Depression) было введено в практику в виде понятия «resistant depression» в 1970 году [B.V. Earle, 1970]. Первое упоминание термина в виде именно «TRD» (Treatment Resistant Depression) относится к 1974 году [J.E. Overall, 1974]. С 1970 по 1983 год в практику вводилось большое количество терминов, пытавшихся по-разному охарактеризовать это непростое состояние: «резистентная депрессия» («resistant depression»), «рефрактерная депрессия» («refractory depression»), «труднокурабельная депрессия» («difficult-to-treat depression») [А.С. Аведисова, 2011]. В то время обычно используемое определение «устойчивости к терапии» было основано исключительно на неудачах медикаментозного лечения. Позже некоторые авторы вносят поправку, что данное состояние не может быть признано терапевтически резистентным, если в лечебном процессе не использовалась ЭСТ [M. Fink, 1989], в то время как другие исследователи рассматривают ЭСТ как последнюю стратегию для пациентов, которые уже определены как терапевтически резистентные [A.A. Nierenberg, J.D. Amsterdam, 1990]. Проведенный мета-анализ (за 10-летний период) в начале этого века уже находит 15 (!) различных определений для ТРД [D. Souery et al, 2001]. Так на чьей же стороне правда? На сегодняшний день уверенно можно сказать, что, несмотря на все усилия исследователей, на данный момент общепринятой формулировки определения ТРД ***нет*** [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010], несмотря на то, что несогласованность в определении ТРД лишь затрудняет идентификацию этого состояния на практике [C.B. Nemeroff, 2007].

Из приведенных ниже нами данных можно сделать вывод, что каждая группа исследователей тянет одеяло на себя и пытается доказать именно их правоту в определении ТРД. Приведем два простых примера, подтверждающих это. Во-первых, это путаница в самой терминологии. Наглядней всего будет привести данные обзора [M.T. Berlim, G. Turecki, 2007], авторы которого прицельно постарались собрать воедино все существующие англоязычные термины, которые бы укладывались в понятие «резистентная депрессия». Приведенные переводные формулировки хорошо показывают, насколько сильны в зарубежной литературе расхождения относительно содержания термина «ТРД». Если расположить термины по частоте встречаемости в научных публикациях (по популярности), то выглядит это так: «резистентность к терапии» (17 источников), «устойчивость к лечению» (10 источников), «устойчивость» (5 источников), «невосприимчивость» (4 источника), «невосприимчивость к лечению» (3 источника), «устойчивость к терапии» (2 источника), «резистентность к лекарственным средствам» (2 источника), «невосприимчивость к АД (1 источник), «устойчивость к АД» (1 источник).

Во-вторых, это путаница в том, что именно вкладывают авторы в понятие ТРД. В приведенной нами таблице 1.2 хорошо видно, насколько выражен разброс в расшифровке этого состояния.

Таблица 1.2

Варианты определения резистентных депрессий

Термин	***Расшифровка***	***Авторы***
«Медикаментозная резистентность»	Отсутствие ответа (или непереносимость) на два адекватных курса АД	[D.H. Avery et al, 2006]
«Невосприимчивость к лечению»	Отсутствие ответа на два разных класса АД, или на один АД и потенцирование литием	[R.T. Malison et al, 1999]
«Невосприимчивость к фармакотерапии»	Два или более адекватных курса АД, включая один ТЦА, без терапевтического эффекта	[F. Padberg et al, 1999]
«Нечувствительность к лечению»	Отсутствие ответа на одно и более «адекватное фармакологическое лечение»	[F. Manes et al, 2001]
«Нечувствительность»	Безуспешное лечение с применением адекватных доз АД, в течение 4 недель и более	[H.G. Pope et al, 2003]
«Резистентность к терапии»	Отсутствие терапевтического эффекта после 2 курсов АД, при адекватной длительности и дозах	[N.N. Boutros et al, 2002]
«Резистентность»	Отсутствие ответа на один или более АД	[L. Barbosa et al, 2003]
«Резистентность»	Одно или менее пяти проведенных лечебных воздействий во время БДЭ	[A.A. Nierenberg et al, 2001]

«Резистентность»	Отсутствие терапевтического ответа на два разных класса АД, среди которых не было СИОЗС	[R.C. Shelton et al, 2001]
«Терапевтическая резистентность»	Отсутствие ответа на два или более адекватных курса АД	[P.B. Fitzgerald et al, 2006]
«Терапевтическая резистентность»	Назначение одного АД в клинически адекватной дозировке с неполной ремиссией в результате	[U. Heresco-Levy et al, 2006]
«Терапевтическая резистентность»	Устойчивость к назначению одного АД с последующей аугментацией литием и/или ИМАО, что не привело к снижению депрессивной симптоматики более чем на 50% по шкале Гамильтона	[W.W. van den Broek et al, 2006]
«Терапевтическая резистентность»	Недостаточный терапевтический ответ на два или более АД с различными механизмами действия, при адекватных дозировках и продолжительности	[D. Rossini et al, 2005]

Как показал анализ литературы, на фоне полного хаоса в данном вопросе можно все-таки найти разграничение в двух подходах к интерпретации ТРД. Речь идет о «мягких» и «жестких» значениях термина ТРД на практике. Так, в «мягком» значении этого термина, под резистентной депрессией подразумевают недостаточный клинический ответ после адекватного (по дозировке, продолжительности и комплайнсу) курса терапии АД [R.M. Berman et al, 1997; A. Fagiolini, M. Fava, 2003; D.J. Kupfer, 2003]. Однако требуемое число адекватных курсов терапии (один или несколько) и время оценки резистентности (только текущий эпизод или также предшествующий) остаются неясными [J.P. O'Reardon, J.D. Amsterdam, 1998; A.J. Rush et al, 2003].

ОСНОВНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ТРД

Первые попытки классифицировать резистентные депрессивные состояния проводились достаточно давно (как в отечественной психиатрической школе, так и в зарубежной). Потребность в классификации таких состояний возникла приблизительно в 70-х годах прошлого века, когда врачами-практиками уже были сформулированы понятия «протрагированные депрессии», «хронические депрессии», «необратимые депрессии», «неизлечимые депрессии». Уже в то время врачи понимали, что понятия «резистентность» и «затяжное течение» применительно к депрессивным расстройствам отражают не тождественные, а различные биологические процессы. Уже тогда клиницисты выделяли понятия «абсолютной» и «относительной» резистентности к АД [Р.Я. Вовин, 1989; H. Heimann, 1974]. При этом под абсолютной рези-

стентностью понималось такое резистентное состояние, когда в клинической картине не происходило вообще никаких изменений, даже при самом интенсивном вмешательстве. Под относительной же резистентностью понималось состояние, когда под воздействием терапии наблюдалась хоть какая-нибудь небольшая положительная динамика (менялось «хоть что-то» — степень тяжести или структура депрессивного синдрома).

Другая классификация того времени подразделяла затяжные депрессивные состояния следующим образом [И.О. Аксенова, 1975]:

1) депрессивные состояния, изначально имеющие затяжное течение (согласно данному подразделению, к этой группе и относили ТРД);
2) депрессивные состояния, приобретающие более длительное и затяжное течение по невыясненным причинам;
3) депрессивные состояния с «частичным выходом» (то есть после лечения которых у больных сохранялась остаточная, резидуальная депрессивная симптоматика).

Позже были описаны четыре основные группы резистентности к ПФТ [А.А. Недува, 1988]:

1) Обусловленная только клиническими факторами (прогнозируется плохая курабельность). В этой группе прогнозируемая плохая курабельность являлась изначальной (то есть наблюдалась с самого начала болезни). Эффективность лечения здесь составляла всего 3%.
2) Обусловленная как клиническими, так и терапевтическими факторами. В этом случае резистентность формировалась уже на поздних этапах заболевания, когда был достигнут определенный предел возможностей биологической терапии (эффективность около 16%). Данный вид резистентности обычно формировался при недостаточности «социореабилитационного воздействия» или при наличии у больного определенных личностных особенностей, при продолжающихся неблагоприятных жизненных событиях.
3) Обусловленная только терапевтическими факторами. Возникала при длительном применении психотропных препаратов, в результате чего формировалась ятрогенная адаптация к ПФТ и регистрировались отсутствие или неполнота терапевтического эффекта (в 13%). В 42% случаев регистрировалось состояние псевдорезистентности, порождаемое неадекватностью или недостаточной интенсивностью прежней терапии.
4) Идиопатическая резистентность с невыявленными факторами.

Современных подходов к классификации ТРД известно намного больше. Рассмотрим наиболее известные отечественные и зарубежные работы, посвященные классификациям резистентных состояний.

Согласно современным отечественным авторам [С.Н. Мосолов, 2004; А.Б. Смулевич, 2007; Г.Э. Мазо, 2008; А.С. Аведисова, 2011] ТРД принято разделять на следующие виды:

1) ***Первичная (истинная) терапевтическая резистентность.*** Считается, что такая резистентность связана с прогнозируемой плохой кура-

бельностью состояния пациента и неблагоприятным течением заболевания, а также зависит от других биологических (в том числе и генетических) факторов, когда некоторые больные не реагируют на определенные группы психотропных препаратов, например, в силу пониженной чувствительности определенных нейрорецепторов к ним. То есть это феномен, обусловленный генетическими причинами. Они могут быть многообразны и могут иметь отношение как к фармакокинетике (нарушения метаболизма, ферментопатии, нарушения всасывания), так и к фармакодинамике (измененные мишени) препарата. Другими словами, первичная резистентность является индивидуальной генетически детерминированной нечувствительностью пациента к лечению. Считается, что такой вид резистентности на практике встречается крайне редко.

2) ***Вторичная терапевтическая резистентность (относительная резистентность).*** Здесь происходит снижение терапевтической эффективности психотропных лекарств вследствие развития десенситизации (потери рецепторной чувствительности) к ним или иных адаптационных нейрометаболических изменений [В.Л. Козловский, 2009]. То есть данный вид терапевтической резистентности связан с развитием так называемого феномена адаптации к ПФТ, и является ятрогенно вызванным синдромом, сформировавшимся вследствие употребления лекарственного препарата. Как известно, психофармакологические средства в качестве конечной терапевтической мишени используют рецепторы к определенным нейромедиаторам, при этом зачастую таких мишеней имеется несколько. Когда пациент получает лекарственный препарат, каждая такая рецепторная мишень может постепенно адаптироваться к его действию. Одной из причин количественных различий в формировании вторичной резистентности к разным препаратам может служить различие в числе рецепторов-мишеней: чем больше функционально сопряженных мишеней у препарата, тем медленнее идет процесс формирования вторичной резистентности. В случае данного вида резистентности терапевтический ответ развивается гораздо медленнее ожидаемого, кроме того, он может быть частичным, неполным, при котором редукции подвергаются только отдельные элементы психопатологической симптоматики. За рубежом, например, об относительной резистентности говорят, когда у депрессивного пациента не наблюдается значимых сдвигов в состоянии при лечении обычно адекватной дозой имипрамина (200–250 мг/сут) или его эквивалента в течение, по крайней мере, четырех недель.

3) ***Псевдорезистентность.*** Этот вид резистентности на самом деле истинной резистентностью не является и связан либо с неадекватной или недостаточно интенсивной ПФТ, которая проводится без учета характера психопатологической симптоматики и степени ее тяжести, ведущего психопатологического синдрома и нозологии (считается, что это 50–60% всех ТРД), либо с наличием коморбидного фона, неблагопри-

ятных социальных факторов и др. [Д.И. Малин, 2003]. Более подробно о том, как необходимо исключать псевдорезистентность (оценка коморбидного фона, адекватности дозы и длительности приема назначаемых АД, их соответствия тяжести депрессии, ее клинической картине и нозологической форме), мы поговорим в отдельном разделе, а здесь просто укажем на ведущие причины, которые могут приводить к этому состоянию на практике.

Основные причины псевдорезистентности [по T. Bschor, 2010]:

1) Антидепрессивная терапия, неадекватная по дозе или длительности либо не соответствующая характеру и тяжести депрессии, ее нозологической форме и не учитывающая ведущий психопатологический синдром.
2) Несоблюдение пациентом схемы терапии (нонкомплайнс или низкий комплайнс к лечению), в том числе нонкомплайнс или низкий комплайнс из-за побочных эффектов ПФТ.
3) Наличие у пациента вторичных выгод от болезни, сопутствующих ЛР.
4) Невыявленные ранее психологические и социальные факторы, которые вызывают или поддерживают депрессию.
5) Невыявленные ранее иные сопутствующие психические расстройства (например, коморбидное ОКР или СТР) или невыявленная ранее психотическая симптоматика в рамках депрессии, невыявленный ранее биполярный характер заболевания, порождающие неадекватность терапии.
6) Принципиальные диагностические ошибки (лечим состояние как депрессию, в то время как она таковой не является).
7) Невыявленная ранее сопутствующая соматическая, в частности эндокринная или иммунная патология (например, дизрегуляция гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы или ревматоидный артрит).
8) Невыявленное ранее органическое поражение ЦНС.
9) Невыявленная ранее сопутствующая наркологическая патология (например, зависимость от ПАВ или злоупотребление ПАВ, включая злоупотребление кофеином и никотином).
10) Фармакогенная депрессия (депрессия, вызванная приемом потенциально депрессогенных лекарств), ятрогенная депрессия (депрессия, вызванная потенциально депрессогенными нефармакологическими медицинскими вмешательствами, например облучением ЦНС).
11) Необнаруженные ранее неблагоприятные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия ПФТ друг с другом и с другими лекарствами, принимаемыми больным.

Понятие об отрицательной терапевтической резистентности (или интолерантности). В этом случае речь идет о повышенной чувствительности больного к развитию побочных эффектов психотропных лекарств (экс-

трапирамидные, соматические, нейроинтоксикационные и другие расстройства). Выраженность побочных эффектов у такого больного при этом, как правило, превышает выраженность положительного терапевтического действия назначаемых препаратов, и в результате имеем невозможность применения у этого больного адекватных доз психотропных препаратов и неспособность добиться желаемого терапевтического эффекта. Существенную роль в развитии интолерантности к ПФТ играет органическая мозговая симптоматика, аллергическая предрасположенность и сопутствующие соматические расстройства [Д.И. Малин, 2003].

Показано, что все вышеуказанные формы ТРД могут сочетаться у одного и того же больного, взаимодополнять и взаимно отягощать друг друга [Г.Э. Мазо, 2008]. Например, когда у больного с первичной или истинной резистентной депрессией все же удается добиться терапевтического эффекта, в будущем лечение может, тем не менее, вновь оказаться неэффективным вследствие присоединения явлений фармакологической адаптации к препарату (вторичная резистентность) или явлений интолерантности вследствие аллергизации организма, или же может развиться псевдорезистентность вследствие, скажем, присоединения некоей соматической патологии или вторичных выгод от болезни.

Другой обширной классификацией ТРД является классификация по В.С. Подкорытову (2002), который выделяет следующие ее формы:

1) Резистентность, связанная с процессом терапевтического вмешательства.
   - Абсолютная, генетически детерминированная резистентность ко всем медикаментозным и немедикаментозным методам терапии. Встречается у 10–18% больных.
   - Генетически детерминированная резистентность к определенным АД вследствие индивидуальных особенностей их метаболизма или рецепторного взаимодействия. Встречается у 15–17% больных.
   - Неблагоприятное фармакокинетическое или фармакодинамическое взаимодействие АД с другими веществами, снижающее терапевтический эффект. Среди препаратов, способных к таким неблагоприятным взаимодействиям, следует особо отметить кортикостероиды, резерпин, типичные АП, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, НПВС, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы, ряд ПЭП, наркотические анальгетики (при длительном приеме), АЛ, ПС.
   - Неадекватность антидепрессивной терапии (по дозе или длительности, либо несоответствие назначенных препаратов тяжести, ведущему психопатологическому синдрому или нозологической форме депрессии), несоблюдение пациентами режима терапии (нонкомплайнс или низкий комплайнс). По данным на 1996 г., встречается не менее чем у 50% больных.
2) Резистентность, связанная с патопластическими факторами.
   - Наличие сосудистых, аутоиммунных, эндокринных, хронических воспалительных и инфекционных и других интеркуррентных забо-

леваний, психогенных расстройств, органического церебрального фона и инволюционного периода.

- Нециклоидная конституция: шизоидные, истерические, сензитивные, ипохондрические, ананкастные, паранойяльные черты личности и гетерогенная наследственная отягощенность, что, по-видимому, и составляет так называемый дефект темперамента при «периодических дегенеративных психозах» у «старых» авторов.
- Наличие неблагоприятной социальной ситуации.

3) Резистентность, связанная с самим болезненным процессом.

- Формирование негативной симптоматики: неспецифическое снижение энергетического потенциала, негативная аффектация, резидуальные астенические состояния, нажитая реактивная лабильность, психопатоподобные или депрессивные изменения личности.
- Затяжной или хронический тип течения депрессивного синдрома с циркулярностью в ремиссиях и медленно нарастающей прогредиентностью с формированием «депрессивного стиля жизни».
- Устойчивость гетерономных синдромов: обсессивного, ипохондрического, деперсонализационного.

4) Резистентность, связанная с популяционными закономерностями.

- Связанная с глобальной фазностью психической патологии.
- Резистентность, связанная с культуральными факторами.

Помимо этого, в теоретическом плане, по С.Н. Мосолову (1995), депрессия может быть резистентной:

- только к одному АД;
- к двум и более АД;
- к АД и к наиболее часто применяемым дополнительным средствам, повышающим эффективность АД (литий, трийодтиронин, карбамазепин, ламотриджин, ААП);
- к сочетанию АД с нелекарственными методами (ПА, ЭСТ, лазер);
- исключительно к ЭСТ при отсутствии резистентности к адекватной ПФТ;
- ко всем видам терапии.

Д.И. Малин (1998), в свою очередь, разделяет резистентные депрессии по преобладанию ведущего клинического симптомокомплекса на меланхолическую, тревожную, деперсонализационную, ипохондрическую и анергическую. На практике, однако, основное значение имеет повышенная частота встречаемости атипичных, деперсонализационных и ипохондрических вариантов депрессий среди больных с ТРД; остальные формы депрессий в целом не различаются в резистентной и нерезистентной популяциях.

Зарубежные авторы [M.E. Thase и A.J. Rush, 1997] в основу своей классификации положили стадийность развития степеней терапевтической резистентности, весьма сходную с классификацией, предложенной С.Н. Мосоловым в 1995 году.

Стадии терапевтической резистентности
[M.E.Thase, A.J. Rush, 1997]

1) неэффективно адекватное лечение одним АД любой фармакологической группы (эффект отсутствует у 35–40% больных).
2) неэффективно адекватное лечение двумя АД различных фармакологических групп (эффект отсутствует в 35–50% случаев).
3) неэффективно адекватное лечение АД в комбинации с литием или другим НТ (эффект отсутствует в 52–72%).
4) неэффективно лечение ГЦА и тимоаналептиком — обратимым ИМАО или литием и ИМАО (эффект отсутствует в 40% случаев).
5) отсутствие эффекта при проведении курса ЭСТ (эффективность — 50–84%), что фактически является критерием отграничения истинной и псевдорезистентности.

Однако такая классификация имеет определенные недостатки — отсутствие указаний на дозы и длительность терапии, а также более высокий уровень резистентности при замене АД на АД из другого класса, чем при замене на АД из того же класса [Г.Э. Мазо, 2008].

Некоторые западные авторы выделяют только *абсолютную резистентность* — отсутствие (или «неадекватность», недостаточность) ответа на терапию АД в «максимальных нетоксичных дозах» и в «расширенный промежуток времени» (как правило, в течение 8–12 недель) [J.P. O'Reardon, J.D. Amsterdam, 1998; D. Souery, 1999].

Об *относительной резистентности* за рубежом говорят, когда терапевтического ответа нет на «неадекватную» терапию АД, то есть когда не выдерживаются доза и длительность назначения либо когда назначение АД не соответствует тяжести депрессии (например, СИОЗС недостаточно эффективны при тяжелой депрессии) или ее нозологической форме (например, АД без АП малоэффективны при психотической форме депрессии, АД без НТ малоэффективны при депрессивной фазе БАР) [R.M. Berman et al, 1997].

В конце разговора о классификации ТРД нам бы хотелось показать место резистентности, наравне с другими факторами, играющими роль в постановке диагноза и назначении лечения. По сути это попытка построить классификацию депрессий по популярному нынче многоосевому принципу. Под осью в данном случае мы понимаем некий независимый фактор, который определяет тактику лечения, выбор способа лечения и прогноз. Суть этой классификации, предложенной М.К. Резниковым, в контексте ТРД — продемонстрировать тот факт, что резистентность является такой же важной характеристикой, как, например, тип течения и тяжесть депрессии. Данная классификация не претендует на практическое применение, а является лишь попыткой показать роль и место резистентности в классификации депрессивных состояний.

Многоосевая классификация депрессивных состояний

1) Возможная причина депрессии.

- «Эндогенные», т.е. генетически детерминированные: БАР, шизоаффективное расстройство, РДР, шизофрения, дистимия.

- Экзогенно-органические (ЧМТ, ОНМК, опухоли ЦНС, интоксикации, нейроинфекции).
- Эндогенно-органические (дегенеративные деменции, генуинная эпилепсия).
- Соматогенные, в т.ч. связанные с эндокринопатиями.
- Фармакогенные.
- Психогенные (невротические), в т.ч. нозогенные.

2) Тип течения депрессии.
- Эпизодические — повторяющиеся депрессивные эпизоды или впервые возникший депрессивный эпизод.
- Затяжные (депрессивные состояния, длящиеся более 2 лет).

3) Клиническая картина.
- Меланхолическая.
- Апато-адинамическая.
- Тревожная.
- Сенесто-ипохондрическая.
- Анестетическая.
- Деперсонализационно-дереализационная.
- Маскированная.

4) Степень тяжести.
- Легкая.
- Средняя.
- Тяжелая без психотических симптомов.
- Тяжелая с психотическими симптомами (бред, отказ от пищи, суицидальное поведение).

5) Реакция на лечение.
- Без признаков резистентности.
- Псевдорезистентная.
- Истинная резистентность.
- Интолерантность (отрицательная резистентность).

Возможные варианты формулировки «многоосевого» диагноза:

1) «Депрессивный эпизод в рамках БАР, с преимущественно меланхолической симптоматикой, средняя степень тяжести, без признаков резистентности».
2) «Затяжное депрессивное состояние экзогенно-органической природы (последствия ОНМК в 2007 году), с сенесто-ипохондрическими проявлениями, средняя степень тяжести с явлениями псевдорезистентности».
3) «Депрессивный эпизод в рамках РДР, с преимущественно анестетической симптоматикой, тяжелая степень с психотическими включениями (суицидальное поведение), явления истинной резистентности».

В течение прошлых десятилетий усилия многих авторов были направлены на ужесточение критериев резистентности с целью снижения гетерогенности этой группы и исключения других сходных и не имеющих никаких критериев

терминов, часто используемых для характеристики такого состояния (трудно-курабельные, парциальные респондеры, хроническая и рефрактерная депрессия). Это привело к появлению «жестких» критериев ТРД. Определение, обычно используемое в этом варианте, описывает ТРД как «состояние, которое не отвечает на два курса АД различных классов, примененных в адекватной дозе и в течение адекватного времени» [Ю.В. Быков, 2009; R.H. Howland, M.E. Thase, 1997; M.E. Thase, 1998; A. Little, 2009]. Этого же определения придерживается и Европейское агентство по оценке медицинских продуктов (EMEA), которая выдвинула эту формулировку в 2009 году [H.G. Ruhé et al, 2011].

Мы в настоящее время пользуемся несколько иным, более «жестким» определением ТРД, при котором к «терапевтически резистентным» относится меньшее количество больных, а к «получившим неадекватную по дозе, длительности и мощности терапию» — большее. Наше собственное определение звучит так: «ТРД — это депрессивное состояние, при котором терапевтическая ремиссия не достигнута после двух последовательных адекватных курсов ПФТ». При этом мы определяем понятие «адекватный курс ПФТ» следующим образом:

1) Длительность каждой попытки лечения АД — не менее 8 недель (при выборе срока, определяемого нами как адекватный, мы здесь руководствовались данными о том, что часть больных относится к так называемым поздним респондерам, требующим до 8–12 недель для полного развертывания эффекта АД);
2) Как минимум один из назначенных больному АД должен быть мощным (ТЦА или СИОЗСН), чего не требуется при мягком определении ТРД;
3) Назначенные больному АД должны принадлежать к разным фармакологическим классам и иметь разные механизмы действия (требование, которого также нет в мягком определении ТРД);
4) Дозы, применявшиеся у больного, должны быть одновременно терапевтически адекватными согласно инструкции производителя, и максимально переносимыми данным больным (т.е. адекватным не считается лечение АД в минимальных или среднетерапевтических дозах при хорошей переносимости, либо лечение, в ходе которого не было сделано попытки достичь максимально переносимой дозы АД либо она оказалась меньше доз, считающихся эффективными), чего также не требует мягкое определение ТРД.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРД

О клинических проявлениях ТРД говорить весьма непросто, потому что клинической симптоматике резистентных депрессий свойственна большая структурная сложность и разнообразие, а общепринятых критериев диагностики этого состояния до сих пор не выработано. Поэтому мы представим

этот раздел с позиций литературных источников и наших собственных наблюдений.

Наблюдения согласно литературным источникам. По С.Н. Мосолову (2005), становление клинической картины при ТРД происходит по своеобразному стереотипу. В первые недели и месяцы тимоаналептической терапии напряженные аффекты тревоги или тоски могут купироваться достаточно быстро, в последующем же темп редукции депрессивной симптоматики замедляется или дальнейшая редукция приостанавливается и на первый план выступает патологически инертная, преимущественно негативная симптоматика, такая как анергия, апатия, ипохондрия, обсессивно-фобические нарушения, социальная дезадаптация, аутизация. Состояние таких больных приобретает черты монотонности, ригидности, симптоматика становится застывшей и достаточно трудно поддается терапии. Дальнейшая динамика состояния идет в сторону обеднения психопатологической симптоматики («потеря яркости» клинической картины), заметно нарастают апато-абулические нарушения, то есть клиника ТРД приобретает черты атипичности.

Р.Я. Вовин (1989) описывал следующие клинические варианты затяжных депрессивных состояний:

1) Затяжные депрессивные состояния с меланхолическим синдромом.
2) Затяжные депрессивные состояния с тревожно-депрессивным синдромом.
3) Затяжные депрессивные состояния с депрессивно-деперсонализационным синдромом.
4) Затяжные депрессивные состояния с депрессивно-ипохондрическим синдромом.
5) Затяжные депрессивные состояния с депрессивно-обессивным синдромом.
6) Затяжные депрессивные состояния с депрессивно-анергическим синдромом.

В.В. Бондарь (1992) в свою очередь выделяет 3 основных клинических варианта ТРД:

1) ***Реактивно-невротическая депрессия***. Главным клиническим признаком здесь являются выраженная аффективная лабильность, реактивность настроения, определяющие характер и структуру всех остальных психопатологических проявлений депрессии. Этот вид депрессии обычно возникает после психогенной или соматогенной провокации, для нее характерно преобладание тревожных, диссомнических, фобических и ипохондрических расстройств.
2) ***Эндоморфно-витальная депрессия***. Здесь характерны преобладание классического витального тоскливого аффекта, классические суточные колебания настроения и самочувствия с утренними ухудшениями и улучшениями во второй половине дня, классические для депрессии вегетативные проявления (триада Протопопова: спастические запоры, тахикардия, расширенные зрачки, а также периферическая гиперсимпатикотония с наклонностью к повышению АД).

3) ***Гетерогенная депрессия***. Характеризуется глубоким уровнем поражения психической деятельности, характерно аутохтонное возникновение, обильные гетерогенные и атипичные включения, преобладание астено-адинамических, апато-абулических расстройств, отсутствуют или слабо выражены классические витальные и соматовегетативные проявления депрессии.

По О.П. Вертоградовой (2005), описаны три группы ТРД с ведущим клиническим синдромом: аффект тревоги, тоска и апатия.

Практические наблюдения о клинике ТРД. По нашим собственным наблюдениям, можно сделать вывод, что для больных с ТРД характерна своеобразная и очень резко выраженная дихотомия по отношению к плацебо-эффекту и ПТ. Поэтому общую массу больных с ТРД можно разделить на две категории:

1) ***Истинные резистентные больные с низкой плацебо-реактивностью***. У таких больных вследствие длительного применения различных АД и прочих лекарств, плацебо-эффект как правило слабо выражен или отсутствует, он выражен даже в меньшей степени, чем у тяжелых, но нерезистентных депрессивных больных. Эти больные «уже научены опытом» и знают, чего ждать от терапии, знают, что АД не действуют сразу и т.д. Для этой группы больных характерно значительное и искреннее, не демонстративно высказываемое, разочарование в возможностях лекарственной терапии, неверие в успех, что, разумеется, снижает эффективность терапии. Они, как правило, не высказывают негативного отношения к ПТ, охотно соглашаются ее пробовать и активно сотрудничают с психотерапевтом, исходя из вполне разумного предположения, что если лекарства не помогают, то, может быть, поможет ПТ или другие методики. Но тем не менее они не получают от ПТ значимого улучшения, потому что именно эта подгруппа больных с ТРД, судя по всему, и есть настоящие резистентные депрессивные больные, которым мы при нашем современном уровне знаний и умений просто не смогли подобрать эффективную схему ПФТ или иное эффективное для них воздействие, либо для которых по тем или иным причинам (финансовым, организационным, отказ больного от лечения и др.) недоступны потенциально эффективные для них методы лечения, такие как ЭСТ или вживление стимулятора блуждающего нерва.
2) ***Псевдорезистентные больные с плацебо-реагированием***. Это больные, которых следовало бы правильнее назвать «псевдотерапевтически резистентные», то есть больные с сопутствующими или даже преобладающими в клинической картине истероформными или ипохондрическими ЛР, долгое время успешно выдающими себя за «терапевтически резистентную депрессию». Такие больные, в основном, ярко выраженные плацебо-реакторы, то есть таким больным лекарства якобы «помогают», причем очень быстро, и сразу наступает быстрое улучшение, но потом эффект через некоторое время (как пра-

вило, короткое, измеряемое днями, неделями или парой месяцев) неизбежно «теряется», и препараты «перестают помогать». Иногда же такие больные утверждают, что им «не помогают» вообще никакие лекарства и лекарственные схемы, даже на короткое время, и, несмотря на объективно регистрируемые улучшения состояния, продолжают утверждать, что «лечение не помогает». Такие больные много, активно и охотно говорят об этом, предъявляют врачу жалобы на то, что «ни одно лекарство не работает», «все лекарства со временем перестают работать», задают теоретические вопросы «а почему именно так», а получив ответ, через некоторое время задают такие вопросы снова. Для таких больных характерен не только плацебо-, но и ноцебо-эффект (отрицательный плацебо эффект, псевдо-интолерантность к ПФТ), то есть они получают многообразные и часто весьма нетипичные побочные эффекты от самых разных лекарств, и склонны фиксироваться на побочных эффектах лекарств и на своем состоянии и его отслеживании. После ЭСТ такие больные, как правило, получают кратковременное улучшение или не получают его совсем, зато утверждают, что получили «необратимые» нарушения памяти. К ПТ такие больные обычно настроены негативно и заранее утверждают, что «она мне не поможет», активно стараются убедить врача в эндогенной или органической природе своего заболевания и в его неизлечимости, в непоказанности и неэффективности для них ПТ, часто активно выдвигают идеи по дальнейшему лечению, сводящиеся к постоянному или периодическому перебору тех или иных лекарств, в том числе и уже ранее безрезультатно испытаных, пробуют всякие экзотические методы типа ПА или КЦГ, получая от них временное и держащееся на самовнушении и плацебо-эффекте улучшение. Нередко такие больные активно добиваются ЭСТ, но, получив отказ по причине непоказанности им ЭСТ — сильно обижаются, заявляют, что «их не понимают, не понимают как им плохо и не хотят их лечить». В случаях же назначения им ЭСТ терапевтическая реакция либо отсутствует, либо кратковременна, нестойка и обусловлена скорее плацебо-эффектом и самовнушением, чем истинным антидепрессивным эффектом ЭСТ. В то же время такие больные склонны к аггравации имеющихся нарушений памяти после ЭСТ. Характерным для данной группы больных симптомом является также несоответствие тяжести объективно регистрируемой депрессивной симптоматики и интенсивности жалоб, а также степени социальной дезадаптации больного (как правило, такие больные либо не работают и не учатся, либо не задерживаются долго ни на одном рабочем месте, уверяя, что «состояние не позволяет работать», в то же время больные и с более тяжелыми депрессивными состояниями, но без сопутствующей личностной патологии нередко работают и вообще проявляют меньшую степень социальной дезадаптации). Если же такие пациенты попадают все-таки на профессиональную ПТ и соглашаются активно в ней участвовать, то «клиника ТРД» постепенно нивелируется.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТРД

В этом разделе мы бы хотели отдельно остановиться на дифференциальной диагностике различных длительно протекающих депрессивных состояний и ТРД. Сделать это надо для того, чтобы внести ясность, с каким именно состоянием сталкивается клиницист в каждом отдельном случае. Речь пойдет об отличиях затяжных, хронических, тяжелых и резистентных депрессий. Сразу оговоримся, что переходить к данной дифференциальной диагностике можно ***только после того как у больного полностью исключены признаки псевдорезистентности***. То есть врачом предварительно уже проанализированы дозы и длительность приема АД, соответствие назначенных АД тяжести депрессии, ее клинической картине и нозологической форме, а также исключен (или адекватно пролечен) весь сопутствующий коморбидный фон, который, как мы помним, может утяжелять и пролонгировать депрессивное состояние или служить непосредственной причиной резистентности (точнее псевдорезистентности).

1) ***Затяжная депрессия***. О тенденции к затяжному течению депрессии говорят в том случае, если длительность текущего или прошлых депрессивных эпизодов без лечения превышает типичную длительность нелеченых депрессивных фаз, а именно 6–9 месяцев для депрессивной фазы в рамках РДР и 4–6 месяцев — в рамках БАР, или если длительность ожидания терапевтического ответа на АД превышает 4 недели. О затяжном течении говорят, если длительность депрессивного эпизода значительно превышает указанный, но не дотягивает до 2 лет, до хронической депрессии. По данным авторов [Т.А. Дикая, 2005], прицельно занимавшихся данным вопросом, затяжные депрессии определяются как протрагированное психопатологическое состояние, ограниченное во времени последующим наступлением спонтанных или терапевтических ремиссий высокого качества с полной обратимостью депрессивных расстройств и восстановлением доболезненного уровня качества жизни. По другим данным [В.В. Петухов, 2005], депрессии с затяжным течением достоверно чаще встречаются у пациентов старше 40 лет, при наличии в преморбиде признаков церебрально-органической отягощенности.
2) ***Хроническая депрессия (или хроническое течение депрессии)***. В этом случае длительность депрессивного эпизода превышает два года (в МКБ-10 критерием дистимии, т.е. хронической депрессии, является наличие депрессивной симптоматики в течение не менее двух лет) [Т.А. Дикая, 2005].
3) ***Тяжелая депрессия***. Отнесение депрессии к тяжелым основывается на степени выраженности и тяжести клинической симптоматики. Согласно МКБ-10, выделяют 3 степени тяжести (легкая, средняя и тяжелая) депрессивного эпизода. Для нас представляет интерес тяжелая степень депрессии по критериям МКБ-10, для которой характерна значительная выраженность и тяжесть депрессивной симптоматики, принося-

щей страдание, а также характерны суицидальные мысли и попытки, выраженные соматовегетативные проявления (например, тяжелая бессонница, запоры, снижение аппетита, истощение). Тяжелая степень депрессии может протекать с психотической симтоматикой, обычно более или менее конгруэнтной депрессивному аффекту (депрессивный бред, например бред самообвинения, галлюцинации депрессивного содержания, нарушения пищевого поведения и др.), а также сопровождаться кататоническими проявлениями. Тяжелая депрессия не обязательно бывает затяжной или приобретает тенденцию к затяжному течению, однако имеет повышенную вероятность такого исхода по сравнению с более легкими формами депрессий, особенно при недостаточно агрессивной, неадекватной тактике лечения.

4) ***Резистентная депрессия***. Напомним, что резистентность относится к проявлениям индивидуальной реактивности организма и является частным случаем патологической реактивности (другой крайний частный случай — патологическая гиперреактивность, интолерантность). При этом резистентность понимается как степень устойчивости депрессии к тому или иному терапевтическому вмешательству.

Основные отличительные критерии этих состояний представлены нами в сводной таблице 1.3.

И все же наиболее часто на практике ТРД путают с хронической депрессией. Поэтому уделим хроническому течению заболевания повышенное внимание. Основной постулат об отличиях этих состояний можно выразить так: ***ТРД хоть и может иметь хроническое течение (со спонтанными ремиссиями или без таковых), но хроническая депрессия сама по себе не всегда резистентна к проводимой терапии.*** Хроническая депрессия, согласно определению, имеет длительное течение (более 2 лет), но при хронических депрессиях также могут иметь место неполные ремиссии между депрессивными эпизодами [M.B. Keller, D.L. Hanks, 1994]. Также в понятие хронической депрессии относят так называемые «двойные депрессии», которые являются сочетанием БДР и дистимии, а так же РДР с неполным восстановлением между эпизодами, отсутствием полных ремиссий [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001]. Есть данные, что около 20% больных с БДЭ имеют хроническое течение заболевания [M.B. Keller et al, 1984]. Хроническое течение депрессии имеет тенденцию к ухудшению общего прогноза заболевания и прогноза успешности его лечения. Пациенты с хронической депрессией имеют более низкий социально-экономический статус и худшее социальное функционирование по сравнению с пациентами, перенесшими острый эпизод [R.D. Hays et al, 1995; I.W. Miller et al, 1998]. Пациенты с хронической депрессией также имеют в среднем большую частоту попыток самоубийства и госпитализаций, и в среднем более раннее начало заболевания [D.N. Klein et al, 1998], что также осложняет проблему подбора эффективного для них лечения. Показано, что многие больные с хронической депрессией вообще не получают никакого лечения, отчасти вследствие разочарования как больных, так и их родственников и врачей в терапевтических возможностях современ-

ной медицины. Например, в исследовании, проведенном среди пациентов, которые имели затяжной депрессивный эпизод в течение в среднем 16 лет, 40% больных не получали лечение АД [M.B. Keller, D.L. Hanks, 1994]. Хронически больные депрессией также имеют тенденцию требовать больше времени для достижения терапевтического эффекта, от 8 до 28 недель лечения [M.B. Keller, D.L. Hanks, 1994]. Ряд авторов отмечает, что наибольшая терапевтическая эффективность при хронических депрессиях отмечается при сочетании АД с ПТ [M.B. Keller et al, 2000]. Вследствие того, что значительную роль в поддержании хронической депрессии играет наличие у больного депрессивных паттернов мышления и поведения и своеобразный устоявшийся «депрессивный образ жизни», таким больным особенно рекомендуется когнитивно-поведенческая ПТ [J.P. McCullough, 2000], которая имеет наибольшую доказательную базу среди других методик ПТ.

Таблица 1.3

Дифференциальная диагностика длительных вариантов течения депрессивного эпизода

Вид депрессии ***Признак***	***Резистентная депрессия***	***Тяжелая депрессия***	***Хроническая депрессия***
Ремиссия	Может быть достигнута на первом или втором году терапии	Может быть достигнута на первом или втором году терапии	Не достигается в течение 2 лет и более
Интенсивность симптоматики	Легкая, средняя или тяжелая	Всегда тяжелая	Легкая, средняя или тяжелая
Ответ на адекватную терапию АД	Не достигается после двух или более последовательных курсов адекватной ПФТ	Есть при достаточной агрессивности терапевтической тактики	Есть, но не всегда

ГЛАВА 2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРД

АНТИДЕПРЕССАНТЫ, КАК ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРД

АД — группа психотропных фармакологических препаратов, основным свойством которых является тимоаналептическое действие — способность специфически повышать настроение и уровень энергии, активности при депрессиях. Основным применением АД являются, соответственно, депрессивные расстройства. Также АД используются для терапии ГТР, панического расстройства, СТР, ОКР, расстройств пищевого поведения. Некоторые АД, помимо этого, используются в терапии хронических болевых синдромов (в частности, при различных нейропатиях, радикулите и др.), при профилактике приступов мигрени, для нормализации сна при хронической бессоннице и др. Основные терапевтические эффекты препаратов этой группы заключаются в купировании тоски, вялости, апатии и тревоги, а также в улучшении настроения и психической активности, стабилизации цикла «сон-бодрствование» и нормализации аппетита, уменьшении других соматовегетативных проявлений депрессии, таких, как тахикардия и запоры (несмотря на то, что некоторые из АД сами способны вызывать и тахикардию, и запоры). Первые представители этой группы препаратов были введены в клиническую практику в середине прошлого века и по сей день достаточно успешно используются при лечении депрессивных расстройств различного спектра. О теории и практике применения АД существует много литературы (как научной, так и популярной), поэтому мы здесь не будем описывать общеизвестные факты (подробный механизм действия, общепринятые дозировки, показания и противопоказания для отдельных групп), а уделим основное внимание вопросам применения АД именно при ТРД. Мы попытались выбрать из большого объема информации об АД именно те факты, которые помогут врачам-практикам принять взвешенное решение при выборе конкретного АД или группы АД в контексте терапевтически резистентного состояния у конкретного пациента. Для этого мы постараемся разобраться в положительных и отрицательных качествах каждой отдельной группы АД, в их сравнительных преимуществах и недостатках.

Трициклические антидепрессанты (ТЦА)

ТЦА были синтезированы в конце 1950-х годов. В группу ТЦА входит около 30 препаратов, но наиболее известны и шире всего применяются в мировой практике из них *имипрамин, дезипрамин, амитриптилин, амоксапин, нортриптилин, доксепин, тримипрамин, протриптилин* и *кломипрамин*. ТЦА можно подразделить на 2 подгруппы — так называемые «трициклики первого поколения», являющиеся третичными аминами (характерные представители — амитриптилин, имипрамин, кломипрамин), и «трициклики второго поколения», химически являющиеся вторичными аминами (N-деметилированными аналогами или метаболитами трицикликов первого поколения) — ха-

рактерные их представители — это дезипрамин, нортриптилин, протриптилин. «Трициклики второго поколения» отличаются от ТЦА первого поколения значительно меньшим числом побочных эффектов, менее выраженным седативным, антигистаминным, гипотензивным (α-адреноблокирующим) и холинолитическим действием, меньшей кардиотоксичностью, а также более выраженным стимулирующим (норадренергическим) действием и меньшим влиянием на обратный захват 5-НТ. Эти свойства делают ТЦА «второго поколения» более удобными для применения в геронтопсихиатрической практике, у соматически ослабленных больных и т.п. В России в настоящее время зарегистрированы и доступны лишь 3 ТЦА, относящиеся к «первому поколению» (что ограничивает возможности лечения ТЦА пожилых, соматически ослабленных больных) — амитриптилин, имипрамин, кломипрамин. В Украине имеется также доксепин, обладающий меньшей холинолитической и гипотензивной активностью по сравнению с амитриптилином и лучше переносимый пожилыми больными. В странах СНГ доступен также оригинальный российский ТЦА *пипофезин* (*азафен*), однако каких-либо РКИ, доказывающих наличие у него антидепрессивной активности, не существует, доказательной базы данный ТЦА не имеет, за пределами СНГ он неизвестен исследователям, и поэтому рекомендовать его к применению (по крайней мере в качестве препарата первых линий терапии) мы не можем. Пипофезин позиционируется как ТЦА, не обладающий антихолинергическими побочными эффектами, гипотензивной и α-адреноблокирующей активностью и хорошо переносимый. Однако по нашим впечатлениям, пипофезин обладает крайне слабой антидепрессивной активностью, если вообще обладает таковой, и единственными его положительными свойствами является неспецифическая седативная и противотревожная активность и способность купировать синдром отмены других ТЦА. Особыми свойствами обладает отсутствующий в России и Украине *амоксапин* — как он сам, так и его основной метаболит 7-гидроксиамоксапин являются достаточно сильными D_2-блокаторами, в силу чего амоксапин обладает собственной антипсихотической активностью и может быть использован для монотерапии психотических депрессий без добавления АП [J. Shigemura et al, 1999].

В США все ТЦА, за исключением кломипрамина, одобрены FDA для лечения депрессии (кломипрамин одобрен только для ОКР, несмотря на то, что как с нашей точки зрения, так и по данным литературы, это очень эффективный АД, даже и при ТРД). Механизм действия ТЦА связан с блокадой обратного захвата 5-НТ и НА, в результате чего происходит повышение концентрации 5-НТ и НА в синаптической щели и наступают различные вторичные изменения (такие, как десенситизация пре- и постсинаптических рецепторов к 5-НТ и НА, нормализация работы оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», снижение секреции воспалительных цитокинов глиальными клетками, усиление нейрогенеза в гиппокампе и др.). Предполагается, что за счет каких-то из этих изменений ТЦА и оказывают антидепрессивное действие. Также ТЦА блокируют мускариновые холинергические, гистаминовые и α-адренергические рецепторы, что приводит к большому числу побочных эффектов. В

частности, с блокадой гистаминовых рецепторов связывают седативный и снотворный эффект, повышение аппетита и прибавку массы тела, с блокадой м-холино-рецепторов — способность ТЦА вызывать сухость во рту, тахикардию, запоры, мидриаз, парез аккомодации, задержку мочи, а с блокадой α-адренорецепторов — гипотензию.

ТЦА как фармакологические агенты для лечения ТРД

Преимущества:

1) ТЦА — самые старые представители АД, и на сегодняшний день по ним существует самая большая по объему и качеству доказательная база, подтверждающая их терапевтическую мощность. Еще сравнительно недавно практические руководства рекомендовали ТЦА как препараты первого выбора именно при тяжелых, в частности суицидально опасных или психотических депрессиях. Сегодня, когда на рынке появились сравнимые по мощности АД других групп, ТЦА несколько потеряли лидирующие позиции при лечении тяжелых депрессий. Так, в современных руководствах по лечению депрессий уже можно увидеть при тяжелой депрессии такие рекомендации, как «СИОЗСН или ТЦА», или даже «СИОЗСН как первый выбор».
2) Только у ТЦА на данный момент имеются инъекционные формы, а это особенно важно для возбужденных, агрессивных, ажитированных или некомплаентных к лечению депрессивных больных. Кроме того, инъекционные формы имеют преимущества для больных с плохим всасыванием лекарств из ЖКТ или их быстрым метаболизмом, не развивающих адекватные концентрации при пероральном приеме.
3) Весьма положительная сторона ТЦА — это их невысокая стоимость и повсеместная доступность, их распространенность, наличие дженериков. Это важно в фармакоэкономическом отношении, особенно для экономически развивающихся стран и бедных больных.
4) Выраженная неспецифическая седативная, снотворная и противотревожная активность некоторых ТЦА, наступающая с первых дней терапии, еще до наступления собственно антидепрессивного эффекта, что важно для возбужденных, тревожных, ажитированных больных, при высоком риске суицида, тяжелой бессоннице.
5) ТЦА сильно стимулируют аппетит и способствуют прибавке массы тела, что важно для депрессий, протекающих со снижением аппетита и исхуданием.
6) ТЦА также удобны тем, что для них достаточно давно определен диапазон терапевтически эффективных и граница потенциально токсических концентраций в крови и существуют надежные лабораторные методы определения концентрации ТЦА и их основных фармакологически активных метаболитов в крови, что позволяет индивидуально подбирать дозу ТЦА, ориентируясь на особенности фармакокинетики и метаболизма у конкретного больного.

7) ТЦА обладают сильной анальгетической активностью, что важно при лечении депрессий у больных, страдающих хроническими болевыми синдромами.

Недостатки:

1) Между ТЦА обычно имеется перекрестная резистентность. То есть, если у больного оказался неэффективен один ТЦА, то практически нет смысла назначать другой (даже если это ТЦА с другим основанием в молекуле). Например, после неуспешного назначения амитриптилина бессмысленно переводить больного на имипрамин. Тем более неправильно пытаться использовать последовательно ТЦА с одним основанием в молекуле. Например, после неудачи амитриптилина не следует пробовать нортриптилин, или после неудачи кломипрамина — имипрамин. По статистике, эффективность переключения с одного ТЦА на другой ТЦА иной химической структуры вследствие неэффективности первого — не более 15%, а эффективность переключения с одного ТЦА на другой с тем же основанием еще ниже и сравнима с плацебо.
2) Очень узкий терапевтический диапазон ТЦА, который мешает существенно завышать дозу по сравнению с максимально допустимой по инструкции. Известно, что у ТЦА имеется 4 основных дозолимитирующих токсичности, ограничивающих наращивание терапевтических доз:
   - Кардиотоксичность (сердечные аритмии, тахикардия, а также гипокалиемия и гипомагнеземия, связанная с β-адренергической стимуляцией) [A. Foianini et al, 2010].
   - Способность понижать судорожный порог и увеличивать риск возникновения судорог, максимальная у кломипрамина и у ГЦА мапротилина, несколько меньшая у имипрамина, еще меньшая у амитриптилина [S.A. Montgomery, 2005].
   - Сильная холинолитическая активность (делирии, запоры вплоть до паралитической непроходимости кишечника, острая задержка мочи) [N. Ueda, J. Nakamura, 2001].
   - Сильная гипотензивная активность (ортостатическая гипотензия вплоть до коллаптоидных состояний, ортостатическая тахикардия).
   - Эти 4 побочных эффекта часто не дают поднять дозу до максимальной (до 250-300 мг имипраминового эквивалента) даже у молодых и соматически здоровых пациентов, и редко позволяют превысить ее до 400–450 мг [P.K. Gillman, 2007].
3) Наличие у ТЦА большого числа побочных эффектов, вследствие этого худшая переносимость препаратов этой группы и более низкий комплайнс по отношению к ним, по сравнению с более современными АД (больные менее охотно принимают ТЦА и чаще прекращают терапию). Этот факт особенно важен для пациентов с ТРД, где поддерживающая и профилактическая терапия длится месяцы и годы.

4) Высокая частота инверсий фазы в манию или гипоманию, развития смешанных состояний или быстрого цикла при БАР (в том числе при невыявленном БАР, которое до назначения ТЦА считалось депрессией в рамках РДР) [C. Amey, 2010].
5) Побочные эндокринные эффекты ТЦА, например, прибавка массы тела и гиперпролактинемия, делают их нежелательными для применения у пубертатных подростков в связи с их выраженной эндокринной неустойчивостью. Неблагоприятные когнитивные побочные эффекты [Н.Ф. Ядгарова, Н.И. Ходжаева, 2010], связанные с холинолитической активностью, делают их нежелательными для длительного применения у подростков и студентов, в периоды, наиболее благоприятные для обучения и важные для академической успеваемости.
6) Сильная седативная активность многих ТЦА, выраженное замедление скорости реакции и своеобразное «холинолитическое опьянение» делает их нежелательными для применения у лиц, которым необходимо водить автотранспорт или работать с опасными механизмами, где требуется быстрота реакции (например, диспетчером на АЭС или пилотом).
7) Высокая тератогенность ТЦА мешает их применять у беременных, а поведенческая токсичность (младенец становится вялым и плохо сосет) — у кормящих матерей [B. Kallen, 2004].
8) Вследствие выраженной холинолитической активности и вызываемой ТЦА сухости во рту, изменения вязкости и химического состава слюны, снижения ее бактерицидной активности, а также вследствие повышения потребления сладкого больными, принимающими ТЦА, их длительный прием повышает риск развития кариеса и других заболеваний зубов.
9) Некоторые ТЦА, в особенности амитриптилин, способны иногда давать умеренную лейкопению, а у отдельных больных возможна редкая идиосинкразическая реакция по типу лекарственного агранулоцитоза, и при их приеме желательно контролировать кровь.
10) ТЦА имеют большой список противопоказаний — глаукома, аденома или гипертрофия простаты, рефлюкс-эзофагит, сердечно-сосудистые заболевания, эпилепсия и др. Многие их противопоказания и побочные эффекты существенно ограничивают или препятствуют их применению у пожилых и соматически ослабленных больных.
11) ТЦА являются опасными для жизни при передозировке, что всегда нужно учитывать при применении их в амбулаторной практике у больных с суицидальными тенденциями [M. Tournier et al, 2009].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)

АД этой группы блокируют обратный захват 5-НТ из синаптической щели, в результате чего увеличивается концентрация этого нейромедиатора в ЦНС. При этом они практически не блокируют обратный захват других моноаминов (ДА и НА). СИОЗС отличаются лучшей переносимостью по срав-

нению с ТЦА, СИОЗСН, ИМАО. С другой стороны, они сравнимы по эффективности с ТЦА и СИОЗСН, по крайней мере при легких и средних депрессиях. Известные представители этой группы — флуоксетин, пароксетин, циталопрам, эсциталопрам, сертралин, флувоксамин.

Препараты группы СИОЗС были введены в практику в конце 1980-х годов и на сегодняшний день являются наиболее популярной группой АД [N. Sartorius, 2007]. Они рекомендуются в качестве препаратов ***первого выбора*** при большинстве депрессий (особенно при легких и средних депрессиях). СИОЗС также эффективны для лечения тревожных и фобических расстройств, панического расстройства и одобрены FDA для этой цели. Кроме того, СИОЗС, в отличие от ТЦА (за исключением кломипрамина), эффективны при ОКР.

Между отдельными представителями группы СИОЗС имеются некоторые индивидуальные различия, которые следует учитывать при выборе терапии. Так, например, *пароксетин* обладает довольно существенной м-холинолитической и некоторой антигистаминной активностью, что обуславливает его способность давать сонливость и седацию, особенно в начале терапии, повышение аппетита и прибавку массы тела при длительном приеме (в противоположность бессоннице и обострению тревоги в начале терапии, снижению аппетита и веса у большинства СИОЗС) и вызывать запоры (в противоположность большинству СИОЗС, способных вызывать в начале терапии диарею). *Флувоксамин* ингибирует фермент CYP_1A_2, в результате чего он тормозит метаболизм мелатонина в печени. Этим, как полагают, отчасти обусловлена достаточно выраженная седативная активность флувоксамина. Помимо этого, флувоксамин также обладает значительной антигистаминной и м-холинолитической активностью и способностью вызывать сонливость и прибавку массы. Помимо этого, пароксетин и флувоксамин также наиболее часто среди СИОЗС дают аноргазмию, расстройства эякуляции. *Флуоксетин*, помимо своей способности блокировать обратный захват 5-НТ, является также прямым агонистом серотониновых 5-НТ_{2C} рецепторов, что обуславливает более сильное, чем у других СИОЗС, стимулирующее действие, более часто встречающуюся бессонницу и обострение тревоги в начале терапии и более выраженное снижение аппетита и массы тела по сравнению с другими СИОЗС (это даже позволило применение off-label именно флуоксетина как «средства для похудания»). *Сертралин* в высоких дозах достаточно сильно блокирует обратный захват не только 5-НТ, но и ДА (в отличие от других СИОЗС, которые в высоких дозах начинают также блокировать обратный захват НА, а не ДА), что может обусловить меньшее количество сексуальных побочных эффектов, а также меньшую выраженность и частоту встречаемости СИОЗС-апатии и ангедонии на сертралине по сравнению с другими СИОЗС, и его возможно более высокую по сравнению с другими СИОЗС эффективность при депрессиях, протекающих со снижением мотивации, апатией, ангедонией. Кроме того, благодаря своему дофаминопозитивному действию сертралин в наименьшей степени среди всех СИОЗС повышает пролактин (чаще всего вообще не меняя его уровень в крови). *Циталопрам* и

особенно *эсциталопрам* отличаются наибольшей селективностью по отношению к влиянию на обратный захват 5-НТ, наименьшим связыванием с другими типами рецепторов (мускариновыми, гистаминовыми и др.), наименьшей среди СИОЗС частотой побочных эффектов, таких, как тошнота, рвота, понос, аноргазмия, и наилучшей по сравнению с другими СИОЗС переносимостью. Вместе с тем известно, что неактивный в качестве АД R-энантиомер циталопрама (отсутствующий в эсциталопраме — очищенном S-энантиомере того же соединения) обладает клинически значимой антигистаминной и седативной активностью.

СИОЗС как фармакологические агенты для лечения ТРД

Преимущества:

1) Несомненным положительным качеством этой группы АД является то, что СИОЗС легко переносятся, имеют мало побочных эффектов, что обуславливает высокий комплайнс. Кроме того, они удобны при дозировании (в большинстве случаев для них рекомендуется режим приема «1 раз в сутки», реже «2 раза в сутки»). Поэтому в отличие от ТЦА для них не требуется длительного (порой до 2–3 недель) периода наращивания дозы. Так как СИОЗС не дают гипотензии и чрезмерной седации, у этих АД можно с первого дня давать терапевтическую дозу [M.J. Taylor et al, 2006].
2) Отсутствие опасности летального исхода даже при грубой передозировке — несомненный плюс СИОЗС по сравнению с ТЦА при амбулаторном лечении суицидоопасных больных.
3) СИОЗС имеют большой терапевтический диапазон, и у врачей есть возможность превышать максимальные по инструкции дозы без особого риска (а это особенно важно у резистентных пациентов). Например, для флуоксетина в литературе описано успешное лечение дозами до 200–300 мг (максимальная доза по инструкции 80 мг), для циталопрама до 120 мг (максимальная доза по инструкции 60 мг), для сертралина до 400 мг (максимальная доза по инструкции 200 мг). А вот для группы ТЦА столь значительное превышение рекомендованных максимальных доз проблематично или невозможно из-за высокой токсичности АД этой группы.
4) СИОЗС сравнительно безопасны у пожилых, соматически ослабленных пациентов (у них нет таких характерных для ТЦА и весьма частых в пожилом возрасте проблем, как задержка мочи, запоры, повышение внутриглазного давления и риск обострения глаукомы, гипотензия, тахикардия, аритмии, спутанность сознания или холинолитический делирий), у беременных (гораздо меньшая тератогенность) и у кормящих матерей (меньше поведенческая токсичность для ребенка за счет меньшей липофильности и меньшего проникновения через плаценту и в грудное молоко) [H. Malm et al, 2005; B.A. Källén, P. Otterblad Olausson, 2007].

5) СИОЗС, в отличие от ТЦА (за исключением кломипрамина), эффективны при сопутствующем ОКР [Y.J. Choi, 2009] и в отличие от ТЦА эффективны при сопутствующем СТР.
6) В отличие от ТЦА, СИОЗС (за исключением пароксетина и флувоксамина), склонны давать не прибавку, а снижение массы тела, не повышение, а снижение аппетита, а для флуоксетина показано также повышение толерантности к глюкозе и выраженное снижение аппетита и массы тела [L. Breum et al, 1995]. Это удобно для применения у больных с исходным ожирением или избыточной массой тела, дисметаболическим синдромом, СД 2 типа, повышенным аппетитом.
7) СИОЗС более, чем ТЦА, эффективны при так называемых «атипичных» депрессиях, протекающих не с бессонницей, а с избыточной сонливостью, с повышением, а не снижением аппетита, с прибавкой массы вместо исхудания, при сезонном аффективном расстройстве (чаще всего протекающем по «атипичному» варианту), при депрессиях в рамках БАР, также часто протекающих с подобными признаками в отличие от депрессий в рамках РДР [V. Henkel et al, 2010].
8) Отсутствие у СИОЗС выраженной седативной и снотворной активности делает их особенно удобными у работающих или учащихся больных. Также СИОЗС в значительно меньшей степени замедляют реакцию и меньше мешают водить машину либо работать с опасными механизмами (некоторым исключением здесь могут быть пароксетин и флувоксамин, иногда дающие весьма выраженную сонливость и седацию в начале терапии). Отсутствие когнитивного побочного действия позволяет успешно применять СИОЗС у больных, для которых важна интеллектуальная продуктивность на работе или академическая успеваемость.
9) Практически полное отсутствие у СИОЗС дисметаболических и эндокринных побочных эффектов делает их удобными для применения у пубертатных подростков [B. Grøholt, 2011].
10) Специфический побочный эффект СИОЗС, так называемая «СИОЗС-апатия», снижение эмоциональной реактивности и лабильности, может быть использован в терапевтических целях у больных с повышенной эмоциональной лабильностью, реактивностью настроения, при патологической импульсивности и некоторых формах агрессивного поведения, в частности при сопутствующих личностных расстройствах истероидного круга или при пограничной психопатии [S. Mazaira, 2004].
11) Способность СИОЗС понижать либидо и тормозить эякуляцию может быть использована в терапевтических целях у депрессивных больных с жалобами на преждевременную эякуляцию [J.F. Kinzl, 2009].
12) СИОЗС гораздо реже ТЦА и, возможно, реже СИОЗСН вызывают инверсию фазы в манию или гипоманию или развитие смешанного состояния либо быстрого цикла при БАР. Это делает их удобными для применения в депрессивной фазе БАР в комбинации с НТ при нетяже-

лом течении фазы (т.е. при отсутствии показаний для СИОЗСН или ЭСТ), но в то же время при достаточно серьезной депрессии, оправдывающей применение АД (т.е. в ситуации, когда монотерапия литием, ламотриджином или ААП — недостаточна) [T. Higuchi, 2004].

13) Некоторые СИОЗС обладают умеренной анальгетической активностью: флуоксетин и сертралин могут применяться при фибромиалгии [F. Ursini et al, 2010], флувоксамин эффективен при постинсультных болях [M. Shimodozono et al, 2002], при ГБН (хотя и уступают по эффективности ТЦА) [P.L. Moja et al, 2005] и других хронических болевых синдромах.

Недостатки:

1) Замедленное наступление эффекта по сравнению с более мощными АД типа СИОЗСН или ТЦА (обычно к 3–4 неделе по сравнению с 2–3 неделями у ТЦА и СИОЗСН) [M.J. Taylor et al, 2006]. Поэтому СИОЗС являются не самыми лучшими АД для тех ситуаций, где либо по социальным показаниям (работа, учеба, сложная семейная обстановка), либо по причине объективной тяжести состояния или суицидоопасности нужен быстрый эффект.
2) Хорошо известна относительная слабость антидепрессивного эффекта СИОЗС по сравнению с ТЦА и СИОЗСН при тяжелых депрессиях. Силы их АД эффекта может не хватить для выведения больного в ремиссию, особенно если тяжесть депрессии у больного была изначально недооценена. А при тяжелых или затяжных (и в особенности резистентных) депрессиях эффекта может не быть вообще либо он окажется неполным.
3) Ограниченность биохимического эффекта СИОЗС только одной лишь серотонинергической системой приводит к тому, что нередко данные АД устраняют не все симптомы депрессии. К тому же вызываемый СИОЗС дисбаланс моноаминов в ЦНС (повышение уровня 5-НТ с реципрокным понижением уровней НА и ДА) нередко приводит к таким побочным эффектам, как апатия, вялость, сонливость, слабость, низкое либидо, притупление эмоций, и эти побочные эффекты могут быть ошибочно восприняты как недокупированная депрессия либо сами служить причиной депрессии [C.M. Jr. Beasley et al, 2000].
4) В силу отсутствия неспецифического седативного эффекта СИОЗС довольно часто обостряют тревогу и бессонницу [D. Warden et al, 2010], особенно в начале терапии, а значит, требуют адекватного «противотревожного прикрытия», и их применение может быть затруднено или нежелательно у больных с выраженной тревогой, возбуждением, бессонницей.
5) За счет способности понижать содержание ДА в ЦНС СИОЗС нередко вызывают ЭПС или акатизию, тризм челюстей, бруксизм, или усиливают экстрапирамидные побочные эффекты АП или проявления БП [D.L. Stevens, 2008]. Это затрудняет или исключает их применение у больных с БП, а также в целом затрудняет их применение у пожилых

больных (с возрастом даже при отсутствии БП понижается количество ДА-нейронов и возрастает чувствительность к экстрапирамидным побочным эффектам ПФТ). Иногда СИОЗС у пожилых способны вызвать даже акинезию, с соответствующими соматическими рисками (пневмония, пролежни).

6) Многие СИОЗС (прежде всего пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, в меньшей степени сертралин и в еще меньшей циталопрам и эсциталопрам) являются ингибиторами ферментов системы цитохрома Р-450, а значит обладают способностью повышать концентрацию многих лекарств в крови, и, следовательно, могут давать токсические взаимодействия [E. Montané et al, 2009]. Особенно важна в контексте ПФТ при ТРД способность многих СИОЗС повышать концентрации в крови ТЦА, карбамазепина, ряда АП, что может привести не только к усилению их терапевтического действия, но и к проявлению побочных эффектов и токсичности.
7) Способность СИОЗС сильно понижать либидо, вызывать аноргазмию или снижение яркости оргазма, тормозить эякуляцию [G. Corona et al, 2009] нередко служит причиной нонкомплайнса больных к их приему, особенно длительному, причем из-за ложной стыдливости больные нередко не озвучивают эту причину отказа от препарата либо вообще не сообщают врачу о том, что прекратили принимать препарат. Некоторые больные, ощущая сексуальную сферу как очень важную для себя часть жизни, даже охотнее принимают ТЦА, имеющие в целом больше побочных эффектов, но менее выраженное действие на сексуальную сферу.
8) СИОЗС при сочетании с опиоидами способны вызывать серотониновый синдром, что требует осторожности при их применении у больных, получающих опиоидные анальгетики [K.C. Mills, 1997].
9) СИОЗС, понижая содержание 5-НТ в тромбоцитах, способны понижать агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови, что требует осторожности при их назначении больным, которым предстоят хирургические операции, а также больным с нарушенным гемостазом, больным, получающим антиагреганты или непрямые антикоагулянты, больным с ЯБЖ, ЯБДК или эрозивным гастритом [C.P. Alderman et al, 1992].
10) Отсутствие у СИОЗС форм для парентерального введения затрудняет их применение по сравнению с ТЦА, имеющими таковые формы, у возбужденных, агрессивных, некомплаентных к пероральному приему лекарств больных, а также у больных с нарушениями всасывания лекарств в ЖКТ или индивидуально повышенным метаболизмом лекарств в печени.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН)

Эти АД повышают в головном мозге концентрацию 5-НТ и НА за счет угнетения их обратного захвата из синаптической щели. Они практически не влияют на другие медиаторные системы, мало связываются с гистаминовыми, мускариновыми холинергическими и α-адренергическими рецепторами, что обеспечивает их лучшую переносимость по сравнению с ТЦА (но худшую по сравнению с СИОЗС, практически не влияющими на обратный захват НА и соответственно лишенными норадренергических побочных эффектов). К препаратам данной группы относятся *венлафаксин, дулоксетин, милнаципран*. За рубежом используется также *десвенлафаксин*.

Между СИОЗСН имеются некоторые индивидуальные различия, которые следует учитывать при выборе терапевтического агента. Так, *венлафаксин* в малых дозах (75 мг/сут) близок и по фармакологическим свойствам, и по терапевтической эффективности к СИОЗС, а выраженное влияние на обратный захват НА и статистически достоверные отличия от СИОЗС в эффективности при тяжелых депрессиях начинаются у него с доз 150 мг/сут и выше. Также венлафаксин обладает клинически значимой м-холинолитической (запоры, сухость во рту) и антигистаминной (сонливость, седация) активностью, способностью иногда давать прибавку массы при длительном приеме. *Милнаципран* обладает более выраженной норадренергической, чем серотонинергической активностью, практически не обладает седативными свойствами, в малых дозах более близок по фармакологическому профилю к *ребоксетину* (чистому СИОЗН), чем к СИОЗСН, обладает сильными стимулирующими, энергизирующими свойствами и чаще других СИОЗСН дает обострение тревоги, возбуждение, бессонницу, тахикардию в начале терапии, но, благодаря своему относительно слабому серотонинергическому действию, реже других СИОЗСН дает сексуальные побочные эффекты — аноргазмию, снижение либидо, торможение эякуляции. *Дулоксетин* среди СИОЗСН обладает наиболее равномерным и гармоничным воздействием на обе моноаминергические системы (серотонинергическую и норадренергическую), что обуславливает его сильную анальгетическую активность, по которой он превосходит венлафаксин и милнаципран и приближается к ТЦА, а также его высокую эффективность при тяжелых депрессиях. Антигистаминная и м-холиноблокирующая активность у дулоксетина значительно ниже, чем у венлафаксина, и клинического значения обычно не имеет.

СИОЗСН как фармакологические агенты для лечения ТРД

Преимущества:

1) СИОЗСН имеют намного меньше побочных эффектов, чем у ТЦА, так как они практически лишены холинолитического действия (кроме венлафаксина), и потому почти не вызывают запоров, задержки мочи, обострения глаукомы и т.д. [P.J. Mease, 2009].
2) СИОЗСН лишены α-адреноблокирующего и гипотензивного действия и в отличие от ТЦА не дают ортостатическую гипотензию и ортоста-

тическую тахикардию, не обладают кардиотоксичностью и не дают свойственных ТЦА аритмий и нарушений проводимости [A. Fernandez et al, 2007].

3) У АД этой группы (кроме венлафаксина) практически отсутствуют седативный и антигистаминный эффекты и поэтому они обычно не дают чрезмерной сонливости и седации, прибавки веса, повышения аппетита. Отсутствие выраженного седативного эффекта позволяет применять СИОЗСН у работающих и учащихся больных, а отсутствие неблагоприятного холинолитического влияния на когнитивную сферу (частого побочного эффекта у ТЦА) позволяет применять их у больных, для которых важна интеллектуальная продуктивность или академическая успеваемость. Также СИОЗСН обычно не вызывают реципрокного снижения уровня ДА в ЦНС и поэтому редко вызывают СИОЗС-апатию или амотивационный синдром.
4) Переносимость СИОЗСН приближается к переносимости СИОЗС, хотя и уступает ей, и намного лучше, чем переносимость ТЦА, поэтому комплайнс больных к СИОЗСН гораздо выше, чем при приеме ТЦА [J.M. Dupuy et al, 2011].
5) СИОЗСН обладают выраженным антидепрессивным эффектом и отличаются быстротой его наступления (часто уже на 5–7 сутки), и превосходят по этим параметрам СИОЗС, хотя и могут, по некоторым данным, все же уступать по силе антидепрессивного эффекта препаратам группы ТЦА (по данным же других авторов, СИОЗСН эквивалентны ТЦА по силе). Поэтому АД этой группы являются препаратами выбора при тяжелых и суицидальных депрессиях, при психотической депрессии (совместно с АП), или в тех случаях, когда нужен быстрый эффект по социальным показаниям [S.M. Stahl et al, 2005].
6) СИОЗСН обладают сильной анальгетической активностью и превосходят по этому параметру СИОЗС, что дает им преимущество перед СИОЗС не только при тяжелых депрессиях, но и при депрессиях, сочетающихся с хроническим болевым синдромом (при злокачественных заболеваниях, нейропатических болях, мигрени, невралгиях и др.) [P.J. Mease, 2009]. Анальгетическая активность СИОЗСН зависит от сбалансированности их влияния на серотонинергическую и норадренергическую систему, и лидирующие позиции здесь занимает дулоксетин, более эффективный и по сравнению с более «серотониновыми» СИОЗСН (венлафаксин), и по сравнению с более «норадреналиновыми» СИОЗСН (милнаципран).
7) Практически полное отсутствие у СИОЗСН эндокринных и дисметаболических побочных эффектов позволяет применять их у пубертатных подростков [A.P. Yu et al, 2011].
8) Отсутствие у большинства СИОЗСН (кроме венлафаксина) тенденции давать прибавку массы тела и повышение аппетита при длительном приеме делает их удобными для применения у больных с исходным

ожирением или избыточной массой тела, повышенным аппетитом [C. Hanotin et al, 1998].

9) СИОЗСН значительно реже ТЦА дают инверсию фазы в манию или гипоманию или развитие смешанных состояний либо быстрого цикла при лечении БАР. Это позволяет применять СИОЗСН при тяжелых депрессиях в рамках БАР (в ситуациях, когда СИОЗС неэффективны либо изначально не показаны из-за тяжести депрессии), в комбинации с НТ. Так, например, дулоксетин и венлафаксин успешно применяют при депрессивных фазах в рамках БАР и РДР, причем показана более высокая эффективность дулоксетина [G. Serafini et al, 2010]. Также показано, что венлафаксин можно безопасно применять при депрессивной фазе в рамках БАР, не отвечающей на монотерапию литием (то есть достаточно тяжелой), и что при этом отмечалась низкая частота инверсии фаз [J.D. Amsterdam et al, 2010].
10) Показано, что СИОЗСН можно безопасно применять при БП [H. Takahashi et al, 2005] и при болезни Альцгеймера [K. Mizukami et al, 2009].
11) Милнаципран имеет преимущество в том, что имеет очень низкий потенциал неблагоприятных фармакокинетических взаимодействий, не влияет на метаболизм других лекарств системой ферментов цитохрома Р-450 и сам практически не метаболизируется печенью, что может быть важно для больных с поражениями печени [S.M. Stahl et al, 2005].

Недостатки:

1) СИОЗСН имеют больше побочных эффектов, чем СИОЗС, и поэтому не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первой линии при легких и средних депрессиях, при которых могут оказаться эффективными и лучше переносимыми препараты группы СИОЗС [J.M. Dupuy et al, 2011].
2) Препараты данной группы имеют, помимо серотонинергических (ГБ, тошнота, рвота, понос, головокружение, тризм челюстей, акатизия или ЭПС), также и норадренергические побочные эффекты (тахикардия, повышение Ад, потливость, тремор, сердечные аритмии на фоне гиперкатехоламинемии, гипергликемия, спастические запоры, дизурические явления), затрудняющие их применение у пожилых больных (у которых нередко имеется АГ, сердечно-сосудистые заболевания, наклонность к запорам, аденома простаты), у больных любого возраста с СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями [S.A. Montgomery, 2008]. Мидриаз и повышение внутриглазного давления, вызываемые СИОЗСН, затрудняют их применение у больных с глаукомой.
3) Обострение тревоги и бессонница в начале терапии СИОЗСН встречается также чаще, чем при терапии СИОЗС, возможно, вследствие повышения концентрации катехоламинов (НА и адреналина) в крови. При терапии венлафаксином может чаще по сравнению с другими АД встречаться обострение суицидальных тенденций [A. Davis et al, 2010]. Это затрудняет их применение у больных с выраженной тревогой, бес-

сонницей, суицидальными намерениями, и требует адекватного противотревожного прикрытия и строгого надзора за потенциально суицидоопасным больным в начале терапии.

4) Способность СИОЗСН давать сексуальные побочные эффекты (аноргазмию, снижение либидо, торможение эякуляции) [S.M. Stahl et al, 2005] нередко приводит к нонкомплайнсу больных, причем причины отказа могут не озвучиваться больным либо врач может быть даже не информирован об отказе больного от препарата (здесь ситуация аналогична СИОЗС). Некоторые больные из-за этого даже предпочитают ТЦА, имеющие в целом больше побочных эффектов, но меньшее влияние на сексуальную сферу.
5) Венлафаксин дает инверсию фазы чаще, чем СИОЗС и бупропион [J. Chen et al, 2010], что требует осторожности при его назначении больным с БАР.
6) Дулоксетин и, в меньшей степени, венлафаксин являются ингибиторами изофермента цитохрома P-450 $2D_6$ и могут повышать концентрации лекарств, метаболизируемых этим ферментом, что создает потенциал для неблагоприятных фармакокинетических взаимодействий и повышения токсичности. Ингибирующая активность дулоксетина сравнима с таковой сертралина [S.M. Stahl et al, 2005], у венлафаксина несколько ниже, однако также клинически значима. В контексте ПФТ при ТРД особенно важно повышение ими концентрации ТЦА, карбамазепина, ряда АП.
7) Отсутствие у СИОЗСН форм для парентерального введения затрудняет их применение по сравнению с ТЦА, имеющими таковые формы, у возбужденных, агрессивных, некомплаентных к пероральному приему лекарств больных, а также у больных с нарушениями всасывания лекарств в ЖКТ или индивидуально повышенным метаболизмом лекарств в печени.

Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО)

ИМАО препятствуют действию фермента моноаминоксидазы, содержащегося в нервных окончаниях, и тем самым препятствуют разрушению этим ферментом различных моноаминов (5-НТ, НА, ДА, фенилэтиламина, триптаминов, октопамина) и способствуют повышению их концентрации в синаптической щели. ИМАО подразделяют на неселективные и селективные и на обратимые и необратимые [M. Wimbiscus et al, 2010]. Неселективные ИМАО блокируют оба типа моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-В). К ним относят *ипрониазид, ниаламид, транилципромин, фенелзин, изокарбоксазид.* По химическому строению неселективные ИМАО подразделяют на производные гидразида изоникотиновой кислоты («гидразиновые ИМАО») и производные амфетамина (транилципромин). Ипрониазид в настоящее время повсеместно снят с производства из-за высокой гепатотоксичности, во многих странах по той же причине снят с производства также изокарбоксазид. Клинически значимой активностью в качестве ИМАО обладает также *изониазид* (противоту-

беркулезный препарат, бывший исторически первым ИМАО — именно эйфоризирующее действие изониазида на туберкулезных больных привело к открытию ИМАО). В связи со значительной гепатотоксичностью и способностью вызывать пиридоксиндефицитные полинейропатии изониазид ныне в качестве ИМАО практически не применяется, за исключением его off-label применения в высоких дозах (более высоких, чем рекомендуемые для лечения туберкулеза 300 мг/сут — 600–900 мг/сут и выше) в комбинации с высокими дозами витамина B6 (100 мг/сут) в странах, где недоступны другие гидразиновые ИМАО.

Селективные ИМАО подразделяют на ИМАО-А (*моклобемид, пирлиндол*) и ИМАО-В (*селегилин, разагилин, паргилин*). Данная классификация отчасти условна, так как в высоких дозах ИМАО-В теряют селективность и начинают блокировать также МАО-А, а ИМАО-А в высоких (превышающих максимальные рекомендованные в инструкции) дозах значимо блокируют также МАО-В. Обратимые ИМАО (моклобемид, пирлиндол) образуют нестойкие и быстро диссоциирующие комплексы с МАО, необратимые же связываются с МАО устойчиво, формируя ковалентные связи, и в дальнейшем этот комплекс метаболизируется, не высвобождая МАО. Однако грань между обратимыми и необратимыми ИМАО тоже достаточно размыта — полностью необратимыми ИМАО являются лишь гидразиновые производные — ниаламид, фенелзин, изокарбоксазид, ипрониазид. Транилципромин и селегилин являются отчасти обратимыми — после прекращения их применения активность МАО восстанавливается не через 2 недели, как после прекращения приема гидразиновых ИМАО, а через 5–7 суток.

В России в настоящее время из ИМАО доступны лишь моклобемид, пирлиндол, разагилин и селегилин (последние 2 официально зарегистрированы в России лишь для лечения БП, антидепрессивный эффект селегилина в монотерапии развивается лишь при повышении дозировок, когда селегилин утрачивает свое селективное действие на В-подтип МАО; в качестве потенцирующих агентов, однако, селегилин и разагилин могут быть применены именно в селективных МАО-В дозировках, как дофаминергические агенты), а также упоминавшийся выше противотуберкулезный препарат изониазид.

Транилципромин и селегилин в организме в незначительной степени метаболизируются в амфетамин, с чем отчасти связывают их сильную стимулирующую активность. Паргилин и разагилин не образуют амфетамина при метаболизме.

Пирлиндол не является «чистым» ОИМАО-А — являясь по строению гетероциклическим АД (ГЦА), он также в некоторой степени ингибирует обратный захват моноаминов. Ранее в СССР производились также и другие оригинальные ОИМАО-А гетероциклического строения и аналогичного пирлиндолу смешанного механизма действия, ныне снятые с производства (метралиндол, бефол, тетриндол, мазиндол).

ИМАО как фармакологические агенты для лечения ТРД

Преимущества:

1) ИМАО обладают высокой эффективностью при так называемых «атипичных депрессиях» (протекающих с повышением аппетита, прибавкой веса и сонливостью), при САР, при депрессиях с преобладанием вялости и апатии, ангедонии (вяло-апатических и ангедонических депрессиях), при депрессиях в рамках БАР, нередко также протекающих атипично в отличие от более «классически» протекающих депрессий в рамках РДР [M. Wimbiscus et al, 2010].
2) ИМАО высокоэффективны при СТР (в отличие от ТЦА, которые при СТР неэффективны), причем ИМАО более эффективны в отношении СТР, чем СИОЗС и СИОЗСН [A.E. Nardi, 2001].
3) Необратимые ИМАО эффективны при нарколепсии [G. Mayer et al, 1995], при синдроме дефицита внимания (СДВГ), а также при БП [R.A. Hauser, 2010] из-за дофаминергического действия.
4) Необратимые ИМАО обладают сильной анальгетической активностью и эффективны при ГБН, при мигрени, хронических болевых синдромах (в том числе и в случаях, когда ТЦА или СИОЗСН не обеспечивают адекватную анальгезию) [S. Pirildar et al, 2003].
5) Необратимые ИМАО улучшают обмен моноаминов в миокарде и оказывают коронароспазмолитическое действие, поэтому их можно с успехом применять у больных со стенокардией, ИБС [V.A. Raiskii et al, 1977], в отличие от ТЦА, которые кардиотоксичны и часто дают тахикардию и аритмии. Раньше, как известно, ИМАО, наряду с ß-блокаторами, антагонистами кальция и нитратами, даже перечислялись среди препаратов для лечения самой ИБС, но из-за сложностей с диетой и большого количества побочных эффектов, от применения ИМАО для лечения ИБС отказались.
6) Необратимые ИМАО влияют не только на обмен 5-НТ и НА, но и ДА, и так называемых trace amines (буквально «следовых аминов»), присутствующих в мозге в малых количествах и, по-видимому, обладающих еще до конца не выясненными медиаторными физиологическими функциями — фенилэтиламина, октопамина, триптаминов. Это обеспечивает их эффективность при ТРД даже в случаях многократных безуспешных попыток назначения ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН, особенно в подгруппах с атипичным течением [F.M. Quitkin et al, 1990; M.E. Thase et al, 1992; P.J. McGrath et al, 1993].
7) У ИМАО отсутствует холинолитическая активность, что позволяет их применять в геронтологической группе, где нельзя назначать ТЦА, у пациентов с глаукомой, аденомой простаты, запорами [J.C. Nelson, 2001].
8) Необратимые ИМАО оказывают положительное влияние на липидный профиль крови и уровень холестерина в крови, а также активируют фибринолиз, что позволяет их применять у больных с гиперлипидемией, атеросклерозом, тромбозами [V.M. Ognivenko, 1969].

9) Необратимые ИМАО оказывают положительное действие на церебральный кровоток и уменьшают спазмогенное влияние на сосуды мозга ряда биологически активных веществ [R.C. Mirzoian, 1973], что позволяет их применять при депрессиях на фоне цереброваскулярных заболеваний.
10) У ИМАО имеется сильная стимулирующая активность и практически полностью отсутствует седативный эффект, что является важным их преимуществом для работающих и учащихся больных, а также для больных с заторможенными, вяло-апатическими, анергическими депрессиями [M. Wimbiscus et al, 2010].
11) Селективные обратимые ИМАО (моклобемид, пирлиндол) очень хорошо переносятся и имеют очень мало побочных эффектов [В.П. Морозов, 2002; U. Bonnet, 2003], даже в сравнении с такой хорошо переносимой группой АД, как СИОЗС, не говоря уже о ТЦА, СИОЗСН или необратимых ИМАО. Это позволяет их применять у больных, плохо переносящих ПФТ (интолерантность), у больных, склонных к аггравации побочных эффектов, у пожилых, соматически ослабленных больных, у пубертатных подростков с их эндокринной и вегетативной неустойчивостью.
12) Селегилин и разагилин обладают нейропротективной активностью, снижают образование свободных радикалов и оксидативный стресс, испытываемый нейронами, уменьшают образование различных нейротоксинов из экзогенно поступающих прекурсоров (в частности, образование так называемого МФТП — метилфенилтетрагидропиридина) и возрастную или обусловленную БП гибель дофаминергических нейронов. [K. Magyar, 2011; K. Inaba-Hasegawa et al, 2011].

Недостатки:

1) Необратимые ИМАО блокируют МАО в тонком кишечнике, тем самым блокируется разрушение 5-НТ и других триптаминов, тирамина и фенилэтиламина, содержащихся в пищевых продуктах. Это вынуждает больных, принимающих препараты этой группы, соблюдать определенную диету [M. Wimbiscus et al, 2010]. Необходимость придерживаться этой диеты существенно снижает комплайнс больных к лечению, особенно при необходимости длительного приема этих препаратов. Пациентам, получающим необратимые ИМАО, противопоказаны, например, перезрелый сыр, сорта сыра с плесенью, селедка, мороженое с сиропом или определенные сорта вин. Нарушение диеты на фоне приема ИМАО может спровоцировать так называемый тираминовый криз — тяжелый гипертонический криз (с подъемом Ад иногда до 300/220 мм рт столба) или острое психомоторное возбуждение, чувство тревоги, страха, интенсивную ГБ, тахикардию. На этом фоне возможно возникновение ОИМ или ОНМК, даже в группе молодых пациентов.
2) Для подгруппы необратимых ИМАО характерно сравнительно большое число побочных эффектов (меньше, чем у ТЦА, но значительно

больше, чем у СИОЗС). Это снижает комплайнс больных к лечению, а также не позволяет рекомендовать необратимые ИМАО в качестве препаратов первой и даже второй-третьей линии для большинства случаев, кроме особых подгрупп, таких, как атипичные депрессии [M. Wimbiscus et al, 2010].

3) Пирлиндол является «чисто советско-российским» препаратом и имеет слабую доказательную базу (имеются лишь единичные небольшие РКИ) и практически неизвестен за рубежом. Слабость доказательной базы и ненадежность терапевтического эффекта, а также неоправданно высокая цена высоких доз пирлиндола (невыгодное соотношение стоимость/эффективность) ограничивают его применение.
4) Гидразиновые ИМАО имеют высокую гепатотоксичность, что ограничивает их применение, особенно у больных с заболеваниями печени [S.D. Nelson et al, 1978].
5) Необратимые ИМАО имеют высокий потенциал для неблагоприятных лекарственных взаимодействий, в частности, несовместимы с адреномиметиками (включая сосудосуживающие интраназальные капли, комбинированные противопростудные препараты с содержанием псевдоэфедрина или фенилэфрина), с большой осторожностью должны сочетаться с леводопой, L-триптофаном или 5-HTP, с ТЦА (риск судорог, гипертензивного криза, возбуждения или серотонинового синдрома, повышения концентрации ТЦА в крови до токсических уровней), с СИОЗС и СИОЗСН (риск серотонинового синдрома), с опиоидными анальгетиками, с резерпином, метилдофой. Некоторые авторы указывают на нежелательность сочетания необратимых ИМАО с ß-блокаторами (риск возникновения тяжелой гипертензии на фоне преобладания α-адренергических влияний, особенно при погрешностях в диете), с различными гипотензивными препаратами (риск возникновения тяжелой ортостатической гипотензии) [M. Wimbiscus et al, 2010].
6) Склонность необратимых ИМАО оказывать гипотензивное действие и провоцировать ортостатическую гипотензию [M. Wimbis-cus et al, 2010] затрудняет их применение у больных с исходной гипотензией и наклонностью к обморокам, у пожилых больных с выраженным церебральным атеросклерозом, при выраженной АГ, когда резкое снижение Ад опасно.

Другие и атипичные АД

К данной подгруппе относят все те АД, которые не могут быть отнесены к одной из больших фармакологических групп — СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА, ИМАО. Таким образом, эта подгруппа препаратов является в некотором роде «сборной солянкой», к которой относят препараты с совершенно разными механизмами антидепрессивного действия. В последние десятилетия препараты, обычно относимые в эту категорию, были классифицированы по вновь созданным специально для них группам, но нередко при этом в такой новосо-

зданной группе оказывается только один представитель. Так, *тразодон*, обладающий свойствами одновременно ингибитора обратного захвата 5-НТ и блокатора 5-$НТ_2$ серотониновых рецепторов, получил название «специфический серотонинергический АД» (ССА). *Миртазапин* и *миансерин,* действие которых основано на блокаде «тормозных» пресинаптических ауторегуляторных α_2-адренорецепторов и усилении тем самым выделения моноаминов в синаптическую щель и одновременно на блокаде 5-$НТ_2$ и 5-$НТ_3$ серотониновых рецепторов, с которыми связывают такие серотониновые побочные эффекты СИОЗС, как тошнота, рвота, ГБ, диарея, снижение аппетита, снижение либидо и аноргазмия — классифицировали как «норадренергические и специфические серотонинергические АД» (НССА). *Тианептин,* обладающий одновременно способностью стимулировать (а не блокировать, как другие АД) обратный захват 5-НТ и повышать его внутриклеточные запасы и способностью блокировать энкефалиназу — фермент, разрушающий эндогенные опиоиды (энкефалины) — отнесен к ССОЗС (селективным стимуляторам обратного захвата 5-НТ). *Бупропион*, обладающий свойством блокировать обратный захват НА и ДА, отнесли к СИОЗНД (селективным ингибиторам обратного захвата НА и ДА). *Ребоксетин* и *мапротилин,* избирательно блокирующие обратный захват НА, называют СИОЗН (селективными ингибиторами обратного захвата НА). И только для новейшего АД *агомелатина,* единственного известного на сегодняшний день АД, чье действие не связано напрямую ни с одной из трех основных моноаминергических систем (серотонинергической, норадренергической или дофаминергической) и основано на его агонизме к рецепторам мелатонина и его способности нормализовывать циркадианные ритмы и понижать секрецию КРФ и АКТГ, подобно эндогенному мелатонину, а также на непрямой модуляции серотонинергической активности через 5-$НТ_{2В}$ рецепторы — еще не придумана соответствующая классификация и аббревиатура.

Другие и атипичные АД как фармакологические агенты для лечения ТРД

Преимущества:

1) Положительным свойством, объединяющим почти все атипичные АД независимо от механизма действия, является их относительно хорошая переносимость, малое количество побочных эффектов, что позволяет применять их у пожилых и соматически ослабленных больных.
2) У некоторых атипичных АД не только отсутствует негативное влияние на либидо и сексуальную функцию, но и часто наблюдается положительное, про-сексуальное, растормаживающее либидо и улучшающее эректильную функцию и качество оргазма терапевтическое действие, что может быть особенно важно для молодых, сексуально активных больных, а также для больных с депрессией, протекающей со снижением либидо или нарушениями эректильной функции, психогенной импотенцией, аноргазмией. Такие эффекты показаны у тразодона [P. Gałecki, A. Florkowski, 2010], у тианептина [H. El-Shafey et al,

2006], у бупропиона [R. Ginzburg et al, 2005], у миртазапина [B.K. Boyarsky et al, 1999].

3) Атипичные АД могут достаточно успешно сочетаться с АД других групп, как для усиления антидепрессивного действия, так и в качестве корректоров побочных эффектов (например, сексуальных побочных эффектов, тревоги, бессонницы, снижения аппетита) ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН [S. Stahl et al, 2004].
4) У миртазапина, миансерина, тразодона, тианептина и агомелатина наличествует выраженное анксиолитическое действие, что полезно при сопутствующей тревожности.
5) Бупропион, являясь частичным агонистом ряда подтипов никотиновых рецепторов, значительно снижает патологическое влечение к никотину, облегчает течение никотиновой абстиненции и отвыкание от курения [J.L. Wilkinson et al, 2010].
6) Важным преимуществом бупропиона является очень низкая частота инверсии фазы в манию или гипоманию (даже ниже, чем у СИОЗС и СИОЗСН, а тем более у ТЦА) [American Psychiatric Association. Practice Guideline of Patients With Major Depressive Disorder... 2000]. К тому же дофаминергическое и стимулирующее действие бупропиона делает его очень выгодным для лечения вяло-апатических депрессий и депрессий, в которых преобладает ангедония и снижение мотивации, а также делает возможным его применение как корректора при развитии СИОЗС-апатии.
7) У миртазапина и миансерина имеется антагонизм к 5-HT_3 рецепторам, подобно противорвотным препаратам группы сетронов, что делает их идеальными АД при проведении лучевой и химиотерапии злокачественных новообразований (эти препараты дают попутное противорвотное действие и стимуляцию аппетита) [D.S. Thompson, 2000].
8) Тианептин обладает анальгетической и противоэпилептической активностью [T. I. Uzbay, 2008] и может быть эффективен при хронических ГБН [O.V. Vorob'eva, O.A. Shavlovskaia, 2005], при дорсалгиях [O.V. Vorob'eva, E.S. Akarachkova, 2004]. Также показано наличие анальгетической активности у тразодона и, в частности, его эффективность при фибромиалгии [P, Morillas-Arques, 2010], при ювенильной мигрени [P.A. Battistella, 1993] и других хронических болевых синдромах. Анальгетической активностью обладает и миртазапин, в частности при хронических ГБН [L. Bendtsen, 2004] и других хронических болевых синдромах [R. Freynhagen, 2006].
9) Способность тианептина уменьшать содержание свободного 5-НТ в плазме крови и его высвобождение из эозинофильных лейкоцитов оказывает благоприятное влияние на течение БА [F. Lechin et al, 1998].

Недостатки:

1) Большинство атипичных АД (за исключением миртазапина, который по эффективности сравним с СИОЗСН), как считается, обладают срав-

нительно слабым антидепрессивным действием, а значит, они малопригодны при тяжелых и резистентных депрессиях. Согласно исследованиям, такие атипичные АД, как бупропион, миансерин, тразодон, успешно могут использоваться только при лечении сравнительно легких депрессий.

2) Агомелатин на данный момент обладает крайне слабой доказательной базой, с большим трудом и не с первого раза получил регистрацию FDA и регистрацию в Европе, а его клиническая антидепрессивная эффективность не производит большого впечатления даже на фоне таких сравнительно слабых АД, как миансерин и тианептин. Вместе с тем агомелатин, по-видимому, может служить достаточно хорошим корректором нарушений сна, циркадианных ритмов и тревожности в рамках депрессии.
3) Атипичные АД обладают различным спектром побочных эффектов. При назначении тразодона есть риск развития приапизма, ортостатической гипотензии и гиперседации [W.B. Mendelson, 2005] (особенно при быстром наращивании дозы). При приеме миртазапина и миансерина может отмечаться прибавка в весе и повышение аппетита [M.E. Fisfalen, R.C. Hsiung, 2003]. А миртазапин может давать еще и гиперседацию [F. Ridout et al, 2003]. Тианептин, повышая содержание 5-НТ в тромбоцитах (в противоположность СИОЗС), значительно повышает их склонность к адгезии и риск тромбообразования, что нежелательно у больных с исходно повышенным риском тромбообразования, сердечно-сосудистыми заболеваниями, варикозным расширением вен нижних конечностей и др. Способность тианептина блокировать энкефалиназу и вызывать повышение содержания энкефалинов в ЦНС иногда становится причиной развития морфиноподобной эйфории, привыкания, пристрастия и зависимости, даже при приеме в терапевтических дозах, но особенно при превышении доз.
4) При назначении бупропиона сильно снижается судорожный порог, что нежелательно для больных с нарушениями на ЭЭГ, ЧМТ в анамнезе и др. К тому же бупропион резко снижает аппетит, а потому противопоказан больным с нарушениями пищевого поведения. Этот АД не имеет начального седативного действия, что может дать обострение тревоги, бессонницы и вызвать суицидальность [S.M. Stahl et al, 2004].
5) Миртазапин и миансерин иногда способны вызывать развитие агранулоцитоза, что требует осторожности в их назначении у больных с заболеваниями системы крови в семейном или личном анамнезе, а также периодического контроля картины крови в первые месяцы лечения.

Понятие о терапевтической ремиссии

Было бы неправильным освещать вопросы лечения депрессий (особенно терапевтически трудных и резистентных), не затронув вопрос, касающийся определения того, что же есть такое ремиссия при этом заболевании. Врач, который взялся за лечение такого непростого контингента пациентов, должен

четко понимать, какую цель он преследует при этом. Важно знать, что результат лечения может быть различным в зависимости от объема приложенных терапевтических и диагностических усилий, от тяжести и терапевтической запущенности исходного состояния больного, от его личностных особенностей, от наличия сопутствующей психической, наркологической и соматической патологии, от нозологической формы заболевания, а также от микросоциальных и других факторов. Все многообразные варианты результатов лечения могут быть классифицированы на несколько типов, причем один тип терапевтического результата может сменяться другим по ходу лечения текущего эпизода или при лечении следующего депрессивного эпизода. Эта классификация и приводится нами ниже.

1) ***«Терапевтический ответ» (therapeutic response)*** — это некое терапевтическое улучшение, частичная редукция симптоматики, достигнутые на фоне лечения.
2) ***«Частичная, или неполная, парциальная ремиссия» (partial remission).*** Некоторые авторы определяют частичную ремиссию как минимум 20% редукцию депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона по сравнению с исходными показателями, без последующего улучшения [H.H. Stassen et al, 1993]. Другие исследователи рекомендуют в качестве минимального порога, дающего основание констатировать именно частичную ремиссию, а не просто терапевтический ответ на АД, использовать редукцию депрессивной симптоматики минимум на 30% по шкале Гамильтона по сравнению с исходным статусом [A.C. Leon et al, 2001]. По определению, данному E. Frank с соавторами в 1991 году, частичная ремиссия — это состояние, при котором у пациента наблюдается существенное улучшение клинической симптоматики БДР, но при этом все еще сохраняется ее минимальная выраженность (числовой характеристики этот автор не приводит) [E. Frank et al, 1991]. В большинстве исследований, специально предназначенных для определения характера и частоты встречаемости частичной ремиссии, пациенты, причисляемые к этой категории, имеют остаточные симптомы (по шкале Гамильтона 8 баллов и более) [E.S. Paykel et al, 1995]. Мы пользуемся более строгим определением, при котором в число пациентов, имеющих полную клиническую ремиссию, попадает меньшее количество пациентов, а в категорию пациентов, имеющих частичную ремиссию или давших частичный терапевтический ответ — большее. По нашему определению, «частичный терапевтический ответ» — это любое клинически различимое улучшение состояния (например, 20 или 30%), о «частичной ремиссии» же мы считаем корректным говорить, когда у пациента имеется редукция симптоматики не менее чем на 50% от исходной, но при этом сохраняется остаточная симптоматика и результирующий показатель по шкале Гамильтона все равно остается выше граничных значений, считающихся нормой в общей популяции (>8 баллов). В соответствии с этим определением, полной клинической ремиссией мы считаем только та-

кое состояние, при котором у больного вообще отсутствует какая-либо клинически различимая депрессивная симптоматика, а показатель шкалы Гамильтона снижается до нормы (становится ниже 8 баллов).

3) ***«Полная клиническая ремиссия» (full clinical remission, complete remission)*** — это полное исчезновение всех беспокоящих симптомов, редукция показателей шкалы Гамильтона до показателей, считающихся нормой в общей популяции (условно, ниже 8 баллов). Важно понимать, что под полной ремиссией имеется в виду не только отсутствие жалоб со стороны больного, но и отсутствие объективно наблюдаемых симптомов депрессии и нарушений социального или биологического функционирования. Другими словами, полная ремиссия — это базис для последующего восстановления социального функционирования больного, его социальной реабилитации и ре-адаптации, ре-социализации. Считается, что именно достижение полной ремиссии должно быть целью лечения больных с БДР [A.J. Rush et al, 2006]. Следует иметь в виду, что в РКИ обычно не пользуются термином «полная ремиссия» — даже в тех исследованиях, в которых отдельно производится подсчет remission rate (процента больных, вышедших в ремиссию) и отдельно подсчет response rate (процента больных, давших хотя бы частичный терапевтический ответ), пользуются просто термином «ремиссия» и определяют ее обычно как >50% редукцию по шкале Гамильтона (то есть так, как мы определяем частичную ремиссию). Во многих же исследованиях конечной точкой (clinical endpoint) исследования является даже не ремиссия, а любой терапевтический ответ (clinical response); при этом отдельный подсчет числа больных, вышедших в ремиссию, вообще не производится, публикуются лишь данные о проценте больных, давших тот или иной ответ на терапию. У больного, достигшего определяемой таким образом ремиссии, могут все же сохраняться те или иные остаточные симптомы депрессии, и показатель шкалы Гамильтона после уменьшения на 50% может по-прежнему превышать 8 балллов, т.е. такую ремиссию нельзя считать полной. Например, есть данные, что у более чем 80% пациентов при достижении ремиссии (определяемой так, как ее обычно определяют в РКИ) сохранялся один или более остаточный депрессивный симптом, и более чем у 30% пациентов на момент достижения определяемой таким образом ремиссии сохранялись три и более остаточных депрессивных симптома, входящих в диагностические критерии БДР [A.A. Nierenberg et al, 1999]. Это, наряду с тем фактом, что дизайн РКИ не подразумевает возможность прямой экстраполяции на реальную клиническую практику (в клинике часто встречаются больные, имеющие многообразную сопутствующую психическую и соматическую патологию, принимающие другие лекарства помимо исследуемых и др., а в РКИ включаются только специально отобранные по изначально определенным исследователями строгим критериям больные без сопутствующих патологий и др.), порождает известную клиническую

проблему, в англоязычной литературе называемую «gap between clinical efficacy and RCT effectiveness» (разрыв между эффективностью лекарств, наблюдаемой в реальной клинической практике, и декларируемой эффективностью по данным РКИ, проводимых на специально отобранных группах пациентов и в течение достаточно короткого времени, к тому же без подсчета процента вышедших именно в полную клиническую ремиссию). К тому же разные РКИ проводятся в весьма различных условиях и на различных категориях больных, что исключает возможность прямого сравнения как частоты ремиссий или терапевтических ответов, так и частоты побочных эффектов разных препаратов по данным разных РКИ. Корректным является только лишь прямое сравнение препаратов в рамках одного РКИ, проводимого одними и теми же исследователями, по одной и той же методологии, на одной и той же выборке больных, отобранных по одинаковым критериям и находящихся в одинаковых условиях исследования. Недопонимание этого факта и вытекающие из этого терапевтические неудачи, связанные с переоценкой возможностей антидепрессивной монотерапии в реальной клинической практике на основании опубликованных данных РКИ и поэтому с недостаточно агрессивной терапевтической тактикой, часто порождают и у врачей, и у пациентов разочарование в возможностях антидепрессивной терапии и неверие в данные ДМ, что, естественно, дополнительно снижает эффективность лечения.

4) ***«Полное восстановление» (full recovery)*** — это состояние, определяемое более жестко и значащее больше, чем full clinical remission, и еще более трудно достижимое на практике. Это состояние, понимаемое как полное восстановление социального функционирования и достижение внутреннего психологического комфорта. Например, это когда пациент, опираясь на улучшившееся самочувствие и исчезновение симптомов депрессии, находит хорошую работу, повышает свою квалификацию, восстанавливает нарушенные за время депрессии социальные связи, создает семью и т.д.

Основной вывод, который напрашивается при данной классификации — это то, что стремиться нужно даже не к полной клинической ремиссии, а к полному восстановлению социального функционирования и достижению внутреннего психологического комфорта больного. Однако только медикаментозное лечение депрессии, как правило, позволяет лишь добиться более или менее полной ремиссии. Для полного же восстановления социального функционирования и достижения внутреннего психологического комфорта нередко необходимы также ПТ и меры по социальной, трудовой и семейной реабилитации больного.

К сожалению, при имеющемся на сегодня арсенале медицинских знаний и терапевтических вмешательств, добиться даже частичной (а тем более полной) ремиссии при лечении депрессии удается не всегда, и еще реже удается добиться полного восстановления. Это, однако, не означает, что к достижению максимально полного восстановления больного не нужно стремиться —

наоборот, именно это и является программой-минимум всякого лечения депрессии. Несмотря на то, что РКИ показывают, что большинство АД, имеющихся на рынке, более эффективны, чем плацебо, в том числе и в особенности при лечении тяжелых форм депрессии [E. Frank et al, 1993; H.C. Schulberg et al, 1998], клинические наблюдения показали, что значительная часть пациентов с депрессивными расстройствами не реагируют на АД первой линии, и нередко даже добавление второго АД или тех или иных потенцирующих агентов не в состоянии вызвать ремиссию [L.B. Marangell, 2001; M. Fava, A.J. Rush, 2006]. Например, известно, что только $^{1}/_{3}$ пациентов, получающих СИОЗС в качестве первого шага терапии, выходят в ремиссию на этом этапе, а вероятность достижения качественной ремиссии на каждом следующем шаге терапии прогрессивно снижается (что, однако, не означает, что не стоит и пытаться) [M.H. Trivedi et al, 2006]. Кроме того, есть сообщения, что сами АД могут провоцировать суицидальные мысли, особенно в начале терапии или при ее недостаточной эффективности [M.H. Teicher et al, 1990]. Например, в крупнейших исследованиях эффективности АД у пациентов с депрессией в рамках РДР, с участием около 3000 амбулаторных больных, только у 28% пациентов, получавших стандартное лечение АД, были получены ремиссии в течение 10–14 недель [M. Fava, 2000; M.H. Trivedi, 2006]. По данным 10-летнего наблюдения Национального института психического здоровья (США), 34% пациентов с БДР при лечении достигали лишь частичной ремиссии [L.L. Judd et al, 1998].

Есть данные, что степень клинического улучшения, наблюдаемого в течение первых недель от начала лечения АД, является предиктором возможности и легкости достижения у данного пациента долгосрочной клинической стабильности (то есть самой ремиссии) [R. Lingam, J. Scott, 2002]. То есть показана потенциальная роль возможно более раннего начала действия АД и возможно более полного купирования симптоматики депрессии на самых ранних этапах в качестве конечной точки для долгосрочного и устойчивого улучшения при лечении депрессии. Это подчеркивает важность соответствия агрессивности терапевтической тактики и тяжести клинической картины депрессии, опасность ее недооценки, затягивания лечения или недостаточно активного лечения. Предполагается, что эффект, который оказывает как можно более раннее получение клинического улучшения на дальнейшее течение депрессии и на вероятность достижения полноценной и качественной ремиссии, связан с ограничением вредных нейробиологических эффектов затяжной депрессии и исключением неблагоприятных исходов повторных депрессивных эпизодов, а также с препятствованием формированию признаков вторичной (ятрогенной) терапевтической резистентности при более активной и дающей более ранний и полный ответ терапии [Y.I. Sheline 1999; Y.I. Sheline et al, 2003]. По другим данным, попытки определить предикторы частичного и полного ответа на тимоаналептическую терапию дали противоречивые результаты с точки зрения влияния таких факторов, как исходная тяжесть депрессивного расстройства, черты личности, влияние неблагоприятных жизненных событий, семейной и микросоциальной среды [E.S. Paykel

et al, 1995]. Считается, что вероятность наличия у конкретного больного остаточной депрессивной симптоматики после лечения не может быть точно предсказана по таким факторам, как возраст, пол, семейное положение, количество предшествующих эпизодов, длительность текущего эпизода, характер и интенсивность применяемого курса лечения или наличие сопутствующих заболеваний. Вместе с тем, существование некоторых прогностически неблагоприятных факторов, таких, как тяжесть или давность, затяжной характер депрессии, большое количество предшествующих эпизодов депрессии, недостаточно интенсивное или просто неправильное лечение в анамнезе («предлеченность»), неудачные предшествующие попытки лечения, одиночество, наличие сопутствующих тяжелых соматических заболеваний, личностных расстройств и иной коморбидной психической или наркологической патологии — не вызывает сомнений, хотя и не позволяет заранее предсказать исход у конкретного больного.

При недостижении ремиссии (nonremission) или неполной ремиссии (partial remission) пациенты, как правило, имеют повышенный риск развития рецидива депрессии в рамках РДР [E.S. Paykel et al, 1995], высокую частоту нарушений социальной и психологической адаптации и перехода заболевания в хроническую форму [L.L. Judd et al, 2000; B. T. Kurian et al, 2009]. Известно, что наличие остаточной депрессивной симптоматики после лечения депрессии коррелирует с высоким процентом госпитализаций, обращений за неотложной помощью, а также с увеличением затрат на лечение и повышением суицидальной активности [W.E. Broadhead et al, 1990]. Нельзя забывать, что недолеченная депрессивная симптоматика может повышать вероятность возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и развития инсультов или инфарктов впоследствии.

Остаточные симптомы, которые могут наблюдаться при недолеченной депрессии, можно разделить на две большие группы: [B.T. Kurian et al, 2009]:

1) Классические симптомы депрессии, являющиеся продолжением текущего заболевания (инсомния, подавленное настроение, чувство вины, снижение аппетита и массы тела, суицидальные мысли и др.).
2) Остаточные симптомы, считающиеся нехарактерными для классического течения БДР (тревога, раздражительность, агрессивность, интеллектуально-мнестические нарушения, болевой синдром).

Базисные рекомендации по лечению ТРД

Прежде чем переходить к основным шагам по преодолению терапевтической резистентности и подробно освещать все известные терапевтические подходы к этой проблеме, попробуем суммировать основные принципы лечения ТРД, которые будут актуальны на каждом этапе.

1) ***Своевременность***. Чем раньше клиницист диагностирует наличие серьезного депрессивного состояния и чем раньше будет начато соответствующее лечение, тем меньше вероятность хронизации процесса, формирования, углубления и утяжеления ТРД и перехода ее на следующий уровень шкалы резистентности.

2) ***Этапность***. При лечении ТРД не следует забывать о его этапности и о различии целей и задач каждой фазы лечения:

- Первая фаза называется ***острой (купирующей) фазой***, или иначе ***фазой индукции ремиссии***, ***фазой выведения в ремиссию***. Целью ее, как следует из названия, является купирование острой симптоматики депрессии, индуцирование (достижение) ремиссии (в идеале — уже на этом этапе — полной). По принятым в мире алгоритмам лечения депрессий, острая фаза лечения должна продолжаться 6–8 недель, и результатом ее должна стать успешная индукция ремиссии. Если к указанному сроку полная ремиссия не достигнута, то фаза индукции ремиссии повторяется с большей дозой АД или с другим АД, либо с добавлением того или иного потенцирующего агента (подробнее о разных алгоритмах лечения депрессий в следующей главе), и отсчет 6–8-недельного срока, необходимого для индукции ремиссии, «перезапускается» сначала. Цикл повторяется до достижения полной ремиссии. Только после достижения полной ремиссии начинается отсчет срока, отведенного на II фазу лечения.
- Вторая фаза называется ***фазой продолжающегося лечения***, или иначе ***фазой консолидации ремиссии*** (***фазой становления ремиссии***). Задачей этой фазы является дальнейшее углубление и закрепление, консолидация ремиссии, достигнутой во время I фазы лечения, повышение ее качества, ликвидация остаточных симптомов депрессии и создание условий для полного восстановления социального функционирования больного и обретения им психологического комфорта. В этой фазе наиболее уместно присоединение ПТ и мер по социальной, трудовой и семейной реабилитации больного. Дозы препаратов, изначально высокие во время купирующей фазы, постепенно снижаются к концу фазы консолидации и, при отсутствии необходимости в профилактической фазе, могут быть сведены к нулю. По принятым в мире алгоритмам лечения депрессий, рекомендованная продолжительность II фазы лечения при БАР — не более 4–6 месяцев, при РДР она значительно больше — рекомендованный минимум 6–9 месяцев. При определении продолжительности поддерживающего лечения в II фазе следует принимать во внимание различные индивидуальные факторы, такие как тяжесть депрессии и наследственность (подробнее об этом в 3-й главе).
- Третья фаза лечения является ***опциональной*** (необязательной) и называется ***фазой длительного поддерживающего профилактического лечения***. Задачей этой фазы, как следует из ее названия, является профилактика рецидивов аффективных расстройств, то есть недопущение или смягчение и укорочение повторных эпизодов болезни, а также смягчение или компенсация наслоившихся за время болезни вторичных личностных изменений, торможение прогрессирования болезни (учащения и утяжеления фаз). После первого депрессивного эпизода профилактика, как правило, не назначается, так как

вероятность повторения депрессий в будущем составляет около 50% (что не оправдывает риск и побочные эффекты профилактической терапии). Однако после второго эпизода депрессии риск рецидивов в последующем составляет уже 70%, после третьего — 90%, что позволяет рекомендовать длительную, пожизненную профилактику [А.Б. Смулевич, 2007] (НТ при БАР, АД или НТ с антидепрессивным действием при РДР) после второго или третьего эпизода депрессии. После маниакального эпизода БАР профилактика нередко назначается сразу, так как БАР, в отличие от РДР, практически не имеет вариантов течения с одним эпизодом в жизни, и сразу можно сказать, что эпизоды будут повторяться.

3) ***Комплексность***. На каждом этапе борьбы с ТРД нельзя забывать об обследовании, исключении соматических, эндокринных, аутоиммунных, психологических и прочих возможных причин депрессии и адекватном лечении всей сопутствующей патологии.
4) ***Последовательность***. По ходу терапии необходимо исключить «метания» пациента и самому быть последовательным в выборе терапевтической тактики. Необходимо обеспечить комплайнс больного и родственников к назначенной терапии, с тем, чтобы гарантировать адекватный по дозе и длительности курс приема препаратов или иных вмешательств.
5) ***Достаточная агрессивность терапевтической тактики***. При ТРД очень важно использовать максимально переносимые данным больным и ***одновременно*** терапевтически эффективные (по данным РКИ и по инструкции производителя) дозы АД, по возможности — как минимум среднетерапевтические, а если переносимость больного позволяет, то максимальные или субмаксимальные. Использование минимальных (по инструкции) доз АД при условии хорошей переносимости этого АД больным, в контексте уже установленной ТРД, равно как и в контексте тяжелых или затяжных депрессий, является недопустимой потерей времени. Также необходимо раннее использование стратегий потенцирования и комбинирования, раннее подключение немедикаментозных методов (например, ***раннее*** использование ЭСТ).

ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

ШАГ ПЕРВЫЙ: ПРОФИЛАКТИКА ТРД, ИЛИ КАК НЕ ДОПУСТИТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

Как известно, любое заболевание или осложнение имеющегося заболевания гораздо легче предупредить, чем лечить уже возникшую патологию или ее осложнение. Не является исключением и терапевтическая резистентность при депрессивных состояниях. В целом ряде случаев ее можно рассматривать как осложнение неадекватной, несвоевременной или недостаточно агрессивной терапии, приведшее к формированию вторичной, ятрогенной резистентности. В дальнейшем это не только запутывает врача, но и многократно усложняет, удорожает и затягивает лечение депрессии. Поэтому особую важность приобретает профилактика формирования вторичной ятрогенной резистентности — это не только сокращает экономические и временные потери при лечении депрессии, но и предотвращает тяжелые социальные последствия затяжных и резистентных депрессивных состояний, такие, как потеря работы, разрушение семейных и социальных связей, повторные госпитализации, попытки суицида.

В чем же состоит профилактика формирования вторичной ятрогенной резистентности при терапии депрессий? Прежде всего, здесь важно адекватное обследование первичного депрессивного больного с целью выявления, исключения или последующего пролечивания возможных коморбидных патологий (психических и наркологических, эндокринных, органических, общесоматических), могущих либо служить непосредственной причиной депрессии, либо отягощающим фактором для нее. С другой стороны, понятно, что объем исследований, назначаемых первичному больному, должен быть достаточно ограниченным и практически исполнимым в разумные сроки, по нескольким причинам:

1) Экономически невыгодно и трудоемко полное обследование больного, включая редко встречающиеся и маловероятные в его возрастной и социально-профессиональной группе заболевания, что может иметь значение как в случае оплаты исследований самим больным, так и в случае оплаты их страховой компанией.
2) Первичному больному, как правило, необходимо возможно более раннее начало лечения и возможно более быстрое получение антидепрессивного эффекта (особенно при тяжелых, суицидоопасных депрессиях, депрессиях психотического уровня, с выраженной тревогой, бессонницей, ажитацией, отказом от еды или депрессивным ступором, с недавно возникшей деперсонализацией или дереализацией, что указывает на тяжесть депрессии), и откладывание лечения из-за необходимости детального обследования может быть затруднено или нежелательно, а иногда и просто опасно.

3) Избыточное количество трудоемких, времязатратных, сложных или дорогостоящих обследований снижает общий комплайнс больного к лечению и может привести к отказу не только от обследования, но и от лечения, что весьма нежелательно.

При оценке объема необходимого первичному депрессивному больному обследования необходим некий разумный компромисс, в рамках которого при первичном скрининге будут выявлены все или почти все наиболее часто встречающиеся состояния, способные являться причиной депрессии или отягощающим фактором для нее, а более редкие причины будут прицельно исследоваться лишь в случае обнаружения резистентности к первоначальному лечению (то есть на следующем шаге алгоритма).

К сожалению, в настоящее время не существует никаких единых рекомендаций, предписывающих тот или иной минимальный объем лабораторно-диагностической работы у первичного депрессивного больного: в каждой стране, в каждом регионе и даже в каждом лечебном учреждении могут действовать свои внутренние правила на этот счет, а во многих случаях их нет вообще, и практические врачи при определении необходимого объема лабораторной диагностики первичных больных руководствуются собственными предпочтениями и своим здравым смыслом. Тем не менее, исходя из частоты встречаемости различных патологий и их возможной роли в патогенезе депрессивных состояний, а также из частоты упоминаний тех или иных лабораторных исследований в имеющихся западных руководствах по лечению депрессий и из нашего собственного опыта, сформулировать некие общие рекомендации по объему лабораторной диагностики у первичных больных все же возможно. Ниже мы попытаемся это сделать.

1) У первичных депрессивных больных, в особенности женщин и/или с признаками, подозрительными в отношении возможности субклинического гипотиреоза (вялость, сонливость, заторможенность, зябкость, плохая переносимость холода, плохая переносимость седативного действия ПФТ, склонность к отекам или пастозность тканей, сухая кожа, сухие ломкие волосы, ломкость ногтей, растрескивание пяток), с увеличением ЩЖ, проверять уровни ТТГ и свободного T_4.
2) У первичных депрессивных больных женского пола с нарушениями менструального цикла, галактореей или иными симптомами, подозрительными в отношении возможной гиперпролактинемии, а также у уже получающих ПФТ (в особенности АП), следует определять уровень пролактина в крови.
3) У мужчин старше 50 лет, а также у мужчин с признаками возможного субклинического гипогонадизма (недостаточное оволосение тела, евнухоидное строение скелета), с выраженным истощением следует определять уровень свободного тестостерона.
4) У женщин с нарушениями менструального цикла, гирсутизмом, ожирением рекомендуется проверить уровни половых гормонов и сделать УЗИ яичников для исключения СПКЯ.

5) У первичных больных старше 50 лет, а также с нарушениями питания, истощением, у вегетарианцев, рекомендуется определять уровни витамина B_{12} и фолатов в крови.
6) У больных мужчин старше 70 лет рекомендуется определение уровня ПСА, так как скрытая онкопатология простаты в этой возрастной группе встречается часто (иногда обнаруживаясь только на вскрытии у умерших от других причин) и может, как и всякая онкопатология, быть причиной депрессий.
7) У больных старше 40 лет следует определять уровень холестерина и липопротеидов крови. Есть исследования, демонстрирующие наличие гиперхолестеринемии (свыше 200 мг/дл) именно у пациентов с ТРД, при сравнении их с пациентами с «неотягощенными» депрессивными расстройствами, и эффективность коррекции гиперхолестеринемии при лечении ТРД [G.I. Papakostas et al, 2003].

В качестве дополнительных методов исследования рекомендуются нейровизуализационные технологии [Е.Ю. Абриталин, 2011] — позитронная эмиссионная томография, структурные и функциональные режимы МРТ, в некоторых случаях позволяющие уточнить патогенез ТРД.

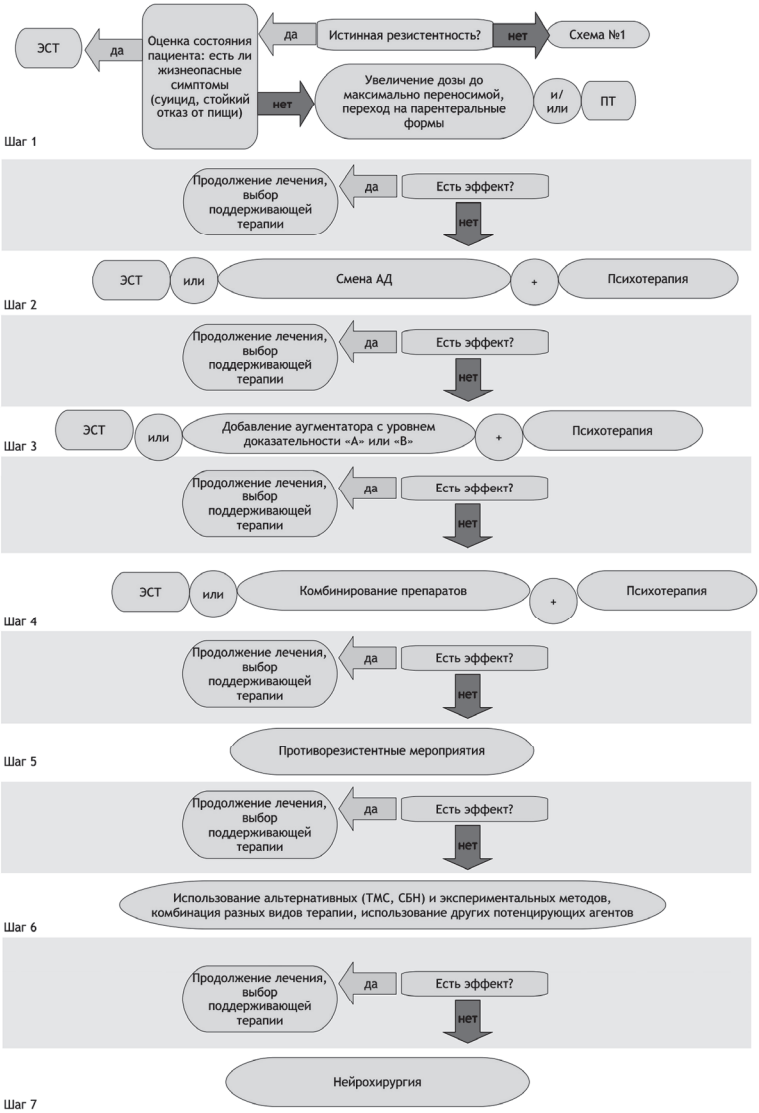
Помимо адекватного первичного общесоматического, неврологического и эндокринологического обследования для исключения возможных причин или отягощающих факторов депрессии и предупреждения формирования резистентности, не менее важна в этом плане и адекватная оценка тяжести депрессии и правильная квалификация ее нозологической формы, с тем, чтобы терапевтическая тактика изначально соответствовала по степени агрессивности характеру и тяжести депрессивного состояния. В частности, особое внимание врач должен уделить наличию и интенсивности суицидальных мыслей и тенденций (диктующих необходимость агрессивной тактики, высоких доз мощных АД, раннего подключения потенцирующих агентов или комбинирования АД с целью достижения более быстрого эффекта, адекватной седации, снижающей риск совершения суицида, раннего применения ЭСТ, назначения обладающего антисуицидальным действием лития и др.), выявлению психотической или субпсихотической симптоматики (диктующей необходимость сочетания мощных АД, НТ и ААП из числа обладающих доказанной способностью потенцировать АД с самого начала, и/или раннего применения ЭСТ), биполярного течения заболевания (диктующего необходимость назначения НТ и/или ААП в качестве основы терапии с самого начала и лишь в дополнение к ним АД), осенне-зимней сезонности заболевания (обуславливающей необходимость подключения СТ), коморбидной тревожной симптоматики, бессонницы (требующих назначения АЛ или гипнотиков), болевых синдромов (требующих назначения АД с выраженным анальгетическим действием, прегабалина, НПВС и др.) и т.п.

Клиницисту, занимающемуся лечением аффективных расстройств, следует учитывать, что гораздо лучше ошибиться в диагностике в сторону большей тяжести депрессии и изначально назначить больному более мощный АД (например, СИОЗСН вместо СИОЗС) и/или более высокую дозу АД, или из-

начально назначить комбинацию двух АД или АД с тем или иным потенцирующим агентом, даже если это не было необходимо на самом деле, чем допустить ошибку в противоположную сторону, в сторону изначальной недооценки тяжести депрессии, и тем самым допустить формирование вторичной ятрогенной резистентности, ятрогенной деперсонализации или дереализации (частого осложнения недостаточно активно леченой депрессии или тревоги), затягивание лечения и хронизацию депрессивного состояния и неблагоприятные социальные последствия вплоть до суицида. Все, чем рискует врач в случае переоценки тяжести депрессии и назначения более мощного АД или более высокой дозы выбранного АД — это более высокая вероятность побочных эффектов ПФТ (которая для многих групп мощных АД, например СИОЗСН, тем не менее вполне приемлема даже для таких уязвимых групп больных, как пожилые или подростки) и повышение вероятности нонкомплайнса больного из-за этих побочных эффектов, отказа от лечения, а также возможное удорожание начальной стоимости лечения. Это несопоставимо с риском суицида, потери работы или разрушения семьи и с финансовыми потерями при затягивании лечения и формировании резистентности, при недостаточно агрессивном или неадекватном лечении, явившемся следствием неверной оценки тяжести депрессии в сторону ее занижения. Это можно выразить известным афоризмом «лучше перестраховаться, чем недостраховаться» в оценке тяжести депрессии. Врачу следует сильнее бояться последствий недооцененной и оттого плохо и неадекватно леченой депрессии, чем побочных эффектов современных мощных АД, НТ и ААП либо первичной ЭСТ, проводимой по современной технологии (с полным анестезиологическим обеспечением и мониторингом всех параметров жизнеобеспечения).

ШАГ ВТОРОЙ: АНАЛИЗ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ (ИСКЛЮЧАЕМ ПСЕВДОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ)

Начнем этот раздел с обобщающего алгоритма, где указаны основные причины, приводящие к псевдорезистентности, и шаги по их преодолению (алгоритм 3.1).



Алгоритм 3.1. Дифференциальная диагностика истинной и псевдорезистентности и шаги по их преодолению

Оцениваем и при необходимости пролечиваем коморбидный фон

Одной из главных причин формирования псевдорезистентности к проводимому лечению является недостаточное внимание врачей к диагностике сопутствующей патологии (а зачастую — полное игнорирование необходимости такой диагностики). При этом депрессивное расстройство плохо поддается или вообще не поддается лечению в связи с тем, что его симптоматика усиливается или поддерживается сопутствующими факторами, на наличие которых врачи не обращают внимания. Или же предполагаемая терапевтическая мишень оказывается на самом деле не классической «эндогенной» депрессией (или даже вообще не депрессией), а всего лишь маской, одним из проявлений (иногда даже единственным) какого-либо другого состояния (например, РЛ или субклинического гипотиреоза). Или же депрессия оказывается вторичной, порождаемой совершенно другим психическим, соматическим или наркологическим заболеванием или ятрогенными факторами, или психотравмирующими воздействиями (например, нозогенные, соматогенные, ятрогенные, постабстинентные депрессии и др., вторичная депрессия при ОКР или СТР, реактивная депрессия после смерти близкого человека и т.п.), что требует других подходов к терапии. Встречается и обратное явление — так называемая «маскированная депрессия», или, иначе, «соматизированная депрессия», когда под маской того или иного соматического заболевания (наиболее часто — под маской различных болевых синдромов) длительно скрывается нераспознанная и нелеченая депрессия.

Факторы, которые могут привести к псевдорезистентности, можно условно разделить на несколько больших групп:

1) Сопутствующая психическая патология (например, РЛ, ОКР или СТР).
2) Сопутствующая наркологическая патология.
3) Сопутствующая общесоматическая (в особенности эндокринная, аутоиммунная, воспалительная либо онкологическая) патология, так называемый неблагоприятный соматический фон.
4) Сопутствующие органические поражения ЦНС (эндогенно-органические — эпилепсия, первично дегенеративные деменции, экзогенно-органические — нарушения мозгового кровообращения, опухоли ЦНС, интоксикации, ЧМТ, нейроинфекции), так называемый неблагоприятный органический фон.
5) Ятрогенные и фармакогенные воздействия (облучение ЦНС, прием потенциально депрессогенных лекарств).
6) Неблагоприятные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия ПФТ между собой и с другими принимаемыми больным лекарствами, снижающие эффективность ПФТ.
7) Особенности метаболизма у пациента, так называемые «rapid metabolizer». Эти пациенты имеют наследственные особенности активности ферментных систем, вследствие чего препараты метаболизируются быстрее и не достигают терапевтических концентраций в крови. Заподозрить такие особенности метаболизма следует в случаях, характеризующихся одновременно необычно хорошей переносимо-

стью препаратов (малой выраженностью побочных эффектов даже в высоких дозах) и недостаточной их эффективностью или полной неэффективностью. Проверить это можно путем генетического тестирования на активность ферментов системы цитохрома Р-450 или прямым измерением концентраций стандартных тестовых препаратов (например, дебризохина) в крови, либо с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (определения уровней и сравнения их с референсными терапевтическими концентрациями, что возможно для таких препаратов, как вальпроаты, карбамазепин, ТЦА, клозапин, галоперидол).

8) Плохой комплайнс — несоблюдение предписаний врача, например пропуски приема препарата, отказ от выполнения тех или иных рекомендаций, нерегулярность психотерапевтических сеансов и т.п.
9) Принципиальные диагностические ошибки (состояние, которое мы пытаемся лечить, вообще не является депрессией, либо депрессия вторична по отношению к какому-то иному фактору, либо неправильно определена нозологическая принадлежность и форма депрессии или степень ее тяжести, например остались незамеченными психотические проявления или биполярное течение заболевания).
10) Иные факторы, в частности неблагоприятная семейная и социальная обстановка, хронические стрессы.

Наиболее частые причины депрессий и статистическая вероятность их развития на фоне сопутствующей патологии представлены соответственно в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1

Некоторые из наиболее частых возможных причин депрессии [по A. Little 2009, с изменениями]

Сердечно-сосудистые заболевания
ИБС, перенесенный ОИМ, аортокоронарное шунтирование
Коллаген-системные и аутоиммунные заболевания
Гигантоклеточный артериит
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Злоупотребление ПАВ
Алкоголь
Амфетамин
Кокаин
Опиоиды
Инфекционные заболевания
Бруцеллез
Эпидемический энцефалит
ВИЧ-инфекция
Инфекционный эндокардит
Инфекционный гепатит
Болезнь Лайма
Мононуклеоз

Сифилис
Туберкулез
Лекарственные препараты
ГКС
Анальгетики (например, индометацин, опиоиды)
Антибиотики, иммунные, противовирусные, противогрибковые, противотуберкулезные препараты (например, интерферон, валганцикловир, амфотерицин В, циклосерин)
Антигипертензивные препараты с катехоламиновыми эффектами (например, клонидин, метилдопа, пропранолол, резерпин)
Противоопухолевые препараты (например, прокарбазин, винбластин, винкристин)
Промоторики ЖКТ (например, метоклопрамид)
Антагонисты Н2-рецепторов (например, циметидин, ранитидин)
Леводопа
Оральные контрацептивы
Снотворные и АЛ (например, барбитураты, бензодиазепины)
Интоксикации
Тяжелые металлы (например, ртуть, свинец)
Инсектициды (например, фосфорорганические)
Метаболические и эндокринные синдромы
Болезнь Аддисона
Анемия, дефицит железа
Гипертиреоз
Болезнь Кушинга
СД
Заболевания печени
Гипокалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагнеземия
Гипопаратиреоз
Гипопитуитаризм
Гипотиреоз
Порфирия
Гиповитаминоз В3, В1, В6, В9, В12
Уремия
Практически все онкологические заболевания (например, рак легких, опухоли ЦНС, лимфома, рак поджелудочной железы)
Неврологические заболевания
Хроническая субдуральная гематома
Деменция
БХ
Мигрень
Рассеянный склероз
Гидроцефалия
БП
Височная эпилепсия
БВ
Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения
Другие заболевания
Хронический пиелонефрит

Таблица 3.2

Вероятность развития депрессий при тех или иных сопутствующих заболеваниях [A. Little, 2009]

Заболевание	*Вероятность развития депрессии (%)*
Синдром Кушинга	67
Эпилепсия	55
БХ	41
Гипотиреоз	40
Гипертиреоз	31
ВИЧ	30
СД	24
БП	21
Хронический болевой синдром	21–32
Злокачественные новообразования	20–38
СХУ	17–47
ИБС	16–19
Деменция	11
ХПН	7
РС	6–57

Разберем каждую группу в отдельности, уделив особое внимание отдельным нозологическим единицам.

Коморбидная психическая и наркологическая патология

Показано, что наиболее часто депрессию сопровождают тревожные расстройства, зависимость от ПАВ и расстройства личности [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001].

1) ***Тревожные расстройства***. Известно, что 50–80% пациентов с депрессивными расстройствами имеют симптомы тревоги [Е.Б. Любов, 2006]. Симтомты тревоги и депрессии часто сочетаются друг с другом и имеют схожую клиническую картину [P.J. Clayton et al, 1991]. Согласно А.Б. Смулевичу (2003), частота встречаемости тревожной симптоматики в структуре депрессивного синдрома распределяется следующим образом: беспредметное беспокойство вплоть до ажитации — 72%, психическая тревога — 62%, соматизированная тревога или соматовегетативные проявления тревоги — 42%. Выявлено, что у депрессивных больных с сопутствующей тревожностью имеется тенденция к утяжелению депрессивной симптоматики и к затяжному течению депрессии. Соответственно, эта категория больных, как правило, хуже поддается терапии АД. Кроме того, такие пациенты нередко объективно повышенно чувствительны к побочным эффектам психотропных препаратов, а также склонны фиксироваться на них и преувеличивать их (аггравация), тщательно отслеживать свое состояние, ипохондризироваться или невротизироваться. Нередко при этом у них снижается комплайнс или даже они полностью бросают терапию из-за плохой переносимости и выраженных побочных эффектов препаратов

или из-за их неэффективности и невозможности довести препарат до эффективных терапевтических доз. Это дает основания начинать лечение у данного контингента больных с малых или очень малых доз, стараться применять более мягкие и лучше переносимые препараты (например, СИОЗС, а не СИОЗСН) и обязательно использовать в начале терапии противотревожное прикрытие (например, АЛ и/или прегабалин, габапентин, ß-адреноблокаторы), которое не только уменьшает тревожность у этих больных, но и улучшает переносимость ими ПФТ [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001]. Рекомендуется также использовать, по крайней мере для начальной терапии, по возможности препараты с выраженной собственной седативной и противотревожной активностью (например, в группе ТЦА — амитриптилин, а не имипрамин, в группе СИОЗС — пароксетин, а не флуоксетин, в группе СИОЗСН — венлафаксин или дулоксетин, а не милнаципран, в группе ИМАО — ниаламид или фенелзин, а не транилципромин). На сегодня также существуют данные о выраженной противотревожной активности некоторых АП, в особенности кветиапина, и о его эффективности при ГТР и других тревожных состояниях, причем анксиолитический эффект кветиапина является дозозависимым и при ГТР имеет максимум при дозах около 150 мг/сут. В классической советской психиатрии считалось, что тревожная депрессия обычно является невротической, в то время как классическая меланхолическая — эндогенной [А.В. Снежневский, 1983]. Безоговорочность такого мнения вызывает в настоящее время сомнения, так как, например, Ю.Л. Нуллером было убедительно показано, что существует и эндогенная тревога, в том числе в виде изолированных эндогенных тревожных фаз, аналогично фазному течению маний и депрессий при БАР [Ю.Л. Нуллер, И.И. Михаленко, 1988]. Вместе с тем, бесспорно, что больным с сопутствующими тревожными расстройствами также показана ПТ, которая не только уменьшает выраженность сопутствующих расстройств и интенсивность тревоги, но и улучшает переносимость ПФТ, повышает комплайнс и позволяет уменьшить склонность больного к фиксации на побочных эффектах ПФТ или их аггравации.

2) ***Паническое расстройство***. Связь депрессии с паническим расстройством давно известна и детально описана [L.B. Allen et al, 2009]. Показано, что среди всех психических заболеваний БДР наиболее часто бывает коморбидно именно с паническим расстройством [R.C. Kessler et al, 1998; A. Bystritsky et al, 2010]. Частота такой коморбидности варьирует, по данным разных авторов в пределах от 32 до 70% [M.M. Weissman et al, 1997]. Некоторые исследователи даже выдвигают гипотезу о том, что сочетание депрессии и панического расстройства должно рассматриваться не как коморбидность того или другого, а как единое целостное заболевание [J.M. Gorman, J. D. Coplan, 1996], основываясь на схожести нейробиологических механизмов у больных с паническим расстройством и депрессиями [M.B. Stein, T.W. Uhde,

1988]. Считается, что депрессия, коморбидная с паническим расстройством, хуже поддается ПФТ, чем депрессия, не отягощенная паническим расстройством, или чем паническое расстройство без сопутствующей депрессии. Показано, что особенно плохо при таком сочетании купируется паническое расстройство [G. Steketee et al, 2001]. Также показано, что при коморбидности панического расстройства и СТР наблюдается лучший терапевтический результат, чем при коморбидности панического расстройства и депрессии [T.A. Brown et al, 1995]. Известно, что наличие симптомов панического расстройства снижает вероятность положительного терапевтического ответа при лечении депрессии и замедляет его достижение по сравнению с неотягощенной депрессией. Например, в одном из исследований была продемонстрирована 8-недельная задержка ответа на терапию комбинации СИОЗС+МПТ у женщин с ТРД, отягощенным паническим расстройством, по сравнению с женщинами, страдавшими неосложненной ТРД [E. Frank et al, 2000]. Особенности ПФТ при паническом расстройстве, коморбидном с депрессией, заключаются, во-первых, в том, что больные с паническим расстройством еще более чувствительны к побочным эффектам ПФТ (АД, АП), чем больные с ГТР, и чаще больных с ГТР и другими видами тревожных расстройств получают обострение тревоги и учащение панических приступов в начале терапии АД или АП. Поэтому в отношении их необходимо соблюдать особую осторожность (даже большую, чем в отношении больных с ГТР) и начинать с применения очень малых доз АД, выбирать наиболее мягкие и имеющие меньшее число побочных эффектов препараты (например, предпочесть СИОЗС, а не СИОЗСН, в качестве препаратов первого выбора) [A. Serretti et al, 2011]. Целесообразно также выбирать у больных с коморбидным паническим расстройством предпочтительно АД с выраженной седативной и противотревожной активностью (например, в подгруппе ТЦА — амитриптилин, а не имипрамин, в подгруппе СИОЗС — пароксетин, а не флуоксетин, в подгруппе СИОЗСН — венлафаксин, а не милнаципран, в подгруппе ИМАО — ниаламид, а не транилципромин), так как они имеют меньший риск начального обострения тревоги и провокации ПАт. Весьма важно также обеспечить адекватное противотревожное и антипаническое прикрытие (высокопотентные бензодиазепиновые АЛ, ß-блокаторы, вальпроаты) в начале терапии АД. При паническом расстройстве эффективны все группы АД — СИОЗС, СИОЗСН, ТЦА, ИМАО, многие атипичные АД, в отличие от, например, ОКР или СТР, при которых имеется преференциальный ответ на те или иные АД (в случае ОКР — на серотонинергические АД и особенно на кломипрамин, а в случае СТР — на ИМАО). Различий в эффективности разных групп АД в отношении панической симптоматики не обнаруживается, но мощные АД (ТЦА, СИОЗСН) могут оказаться более эффективными в купировании сопутствующей депрессии, особенно при ее значительной тяжести. Высоко-

эффективны при паническом расстройстве также высокопотентные бензодиазепиновые АЛ, в особенности клоназепам и альпразолам, но возможность их длительного применения ограничена в связи с их наркогенным потенциалом. Эффективны в подавлении ПАт и редукции межприступной тревоги и связанного с паническими приступами СТР также вальпроаты, причем их эффективность при паническом расстройстве настолько высока и надежно доказана, что они могут считаться средствами лечения резистентных форм этого расстройства. Могут оказаться эффективными также прегабалин [B.A. Lauria-Horner, R.B. Pohl, 2003], габапентин [B. Spila, A. Szumiłło, 2006], леветирацетам [L.A. Papp, 2006], ламотриджин [V.G. Masdrakis et al, 2010]. Небензодиазепиновые АЛ (гидроксизин, этифоксин и др.), а также низкопотентные бензодиазепиновые АЛ (например, оксазепам) в отношении подавления панических приступов малоэффективны, но могут редуцировать межприступную тревогу. ß-блокаторы малоэффективны или вовсе неэффективны в отношении подавления собственно панических приступов, но могут значительно уменьшить их вегетативную составляющую, облегчить течение приступов, сделать их более стертыми, а также редуцировать межприступную тревогу. Имеются также ограниченные данные (из открытых исследований либо сообщений случаев) о возможной эффективности некоторых ААП в качестве потенцирующих агентов при резистентном паническом расстройстве: оланзапина [G. Sepede et al, 2006], рисперидона [J.M. Prosser et al, 2009], арипипразола [T. Harada et al, 2009; J.J. 3rd Worthington et al, 2005], зипрасидона [D.L. Crane et al, 2005], а также об эффективности кветиапина при ПАт у больных шизофренией [H. Takahashi et al, 2004] и при коморбидности панического расстройства одновременно с ОКР и с БАР [M. Menaster et al, 2004].

3) ***Социальное тревожное расстройство*** (***СТР***). Крупномасштабные эпидемиологические исследования во многих странах мира показывают положительную корреляцию между СТР и депрессивными расстройствами [K. Beesdo et al, 2007]. По данным авторов коморбидность СТР при БДР составляет около 37% [K.A. Phillips, R.L. Stout, 2005]. Несмотря на то, что СТР может быть коморбидным фоном при многих психических заболеваниях, однако максимальную коморбидность оно показывает именно с БДР [K.L. Dalrymple, M. Zimmerman, 2007]. Кроме того, множество доклинических [J.P. Lépine et al, 1993] и клинических [F.R. Schneier et al, 1992] исследований демонстрирует, что при СТР наблюдается повышенный риск развития депрессии. Также известно, что наличие при БДР коморбидного СТР повышает длительность и тяжесть депрессии, увеличивает количество эпизодов и повышает суицидальную активность и вероятность злоупотребления алкоголем и наркотиками по ходу заболевания [K.L. Dalrymple, M. Zimmerman, 2007]. Есть данные, что СТР и БДР имеют схожую клиническую симптоматику и могут иметь общую или сходную этио-

логию и патогенез. Некоторыми восточными авторами БДР даже воспринимается как форма СТР или наоборот [R.A. Kleinknecht et al, 1997]. Особенностью ПФТ при СТР является высокая эффективность при ней необратимых ИМАО (превышающая эффективность любой другой группы АД при этом заболевании) [A.E. Nardi, 2001]. Эффективны также СИОЗС и особенно СИОЗСН. Препараты группы ТЦА при СТР неэффективны или малоэффективны. Высокоэффективны при СТР также высокопотентные АЛ, в особенности клоназепам, алпразолам, бромазепам, однако их применение ограничено в связи с потенциальной наркогенностью. Кроме того, хороший эффект на симптоматику СТР оказывают прегабалин, габапентин, реже и менее надежно — вальпроаты, леветирацетам [J.R. Davidson, 2006]. Положительное действие на симптоматику СТР могут оказывать также некоторые ААП. Наиболее убедительные данные имеются по эффективности при СТР кветиапина (100–400 мг/сут) и оланзапина (5–20 мг/сут) как в качестве потенцирующих агентов, так и в монотерапии [S.D. Barnett et al, 2002; S. Vaishnavi et al, 2007]. Имеются отрывочные сведения об успешности применения при резистентном СТР потенцирования АД и АЛ при помощи низких доз рисперидона (1–3 мг) [N.M. Simon et al, 2006] и об успешном применении в этом качестве арипипразола (15–30 мг) [J.J. 3rd Worthington et al, 2005]. При так называемой тревоге ожидания события (перед экзаменом, публичным выступлением и др.) у больных с СТР эффективен однократный прием липофильного ß-блокатора, например пропранолола [J.R. Davidson, 2006], но в остальном ß-блокаторы при СТР малоэффективны.

4) ***Обсессивно-компульсивное расстройство*** (***ОКР***), ранее называемое ***неврозом навязчивых состояний***. Существует значительная коморбидность между ОКР и депрессией. В общей популяции депрессивных больных процент страдающих одновременно и ОКР оценивается примерно в 22%. Считается, что чаще депрессия развивается на фоне ОКР, а не наоборот [U. Demal et al, 1993]. ОКР само по себе обладает склонностью к затяжному, хроническому, резистентному течению и утяжеляет и хронизирует течение депрессии. Среди всех тревожных расстройств ОКР выделяется наибольшей изначальной резистентностью к терапии и замедленным ответом на АД (до 12–16 недель, по сравнению с 4–8 неделями при неосложненной депрессии) и изначально требует наиболее высоких доз АД (например, 60–80 мг флуоксетина или 200–250 мг кломипрамина, по сравнению с 20–40 мг флуоксетина или 150 мг кломипрамина при начальном лечении неосложненной нетяжелой депрессии или при сочетании депрессии с ГТР, паническим расстройством, СТР) [S. Paholpa, 2002]. Особенностью ПФТ при депрессии, коморбидной с ОКР, является, кроме необходимости в повышенных дозах АД и в удлинении срока, отводимого для оценки полноты эффекта, также и то, что в отношении симптоматики ОКР эффективны далеко не все АД, а лишь те из них, которые обладают

выраженной серотонинергической активностью: СИОЗС, СИОЗСН, ИМАО, а из ТЦА эффективен только кломипрамин (другие ТЦА неэффективны) [M. Osterheider, 1995]. Также при ОКР эффективны АП (как типичные, так и атипичные) [M. Dold et al, 2011]. В качестве потенцирующих агентов АД и АП при ОКР применяются различные препараты, специфически усиливающие серотонинергическую нейротрансмиссию: НТ — литий, небензодиазепиновый АЛ буспирон, аноректсигенный препарат фенфлюрамин, аминокислота L-триптофан и др., но данных по их применению мало и их эффективность в качестве потенцирующих агентов именно в отношении симптоматики ОКР сомнительна или не доказана. Имеются также данные об эффективности при ОКР блокаторов 5-HT_3 рецепторов (типа ондансетрона) и препаратов, влияющих на NMDA систему (например, мемантина, ацетилцистеина). С учетом того, что в патогенезе ОКР большую роль играет тревожность, особенно усиливающаяся при попытке больного сдержаться от выполнения компульсивных ритуальных действий, а сами ритуалы играют роль защитного средства от тревоги, больным с ОКР также показаны АЛ, особенно высокопотентные бензодиазепиновые АЛ. Среди них особенно выделяются обладающие серотонинергическими свойствами клоназепам и альпразолам. При неэффективности ПФТ при ОКР показаны ЭСТ [А.И. Нельсон, 2005] и/или АКТ [Ю.В. Быков, А.И. Нельсон, 2005]. При неудаче всех методов лечения ОКР единственное из всех тревожных расстройств считается показанием к психохирургическому лечению — ГСМ или цингулотомии [P.P. de Koning et al, 2011].

5) ***Расстройства пищевого поведения*** сочетаются с депрессией в 37% случаев [P.K. Keel et al, 1999]. Здесь нужно при выборе лекарств учитывать способность некоторых психотропных препаратов давать повышение аппетита и прибавку массы, а других — вызывать снижение аппетита и похудание (хотя это и не влияет на долгосрочную эффективность терапии — так, показано, что флуоксетин, вызывающий обычно снижение аппетита и похудание, тем не менее эффективен в поддерживающей терапии нервной анорексии, а ТЦА, склонные давать прибавку массы, могут тем не менее быть эффективны при булимии — но эти различия могут иметь значение в плане комплайнса больного с расстройством пищевого поведения, его отношения к терапии и в плане краткосрочной эффективности в стабилизации массы тела). При расстройствах пищевого поведения также большое значение имеет ПТ, например, КПТ, эффективность которой зачастую превышает эффективность ПФТ у пациентов данной группы.
6) ***Синдром дефицита внимания и гиперактивности*** (***СДВГ***). Данная патология (ее самостоятельность оспаривается многими авторами) не так часто попадает в поле зрения психиатров при депрессиях, так как наиболее часто встречается в детском возрасте, когда сравнительно редко отмечаются очерченные депрессивные состояния. Тем не менее

эти нозологические единицы иногда сочетаются друг с другом, что приводит к усложнению терапии и повышению резистентности больных [D. Goodman, 2009]. По статистике СДВГ встречается при БАР в 17,6%, при БДР в 5,4% [R.S. McIntyre et al, 2010]. Авторы, прицельно занимавшиеся этим вопросом, рекомендуют при лечении СДВГ в сочетании с депрессией делать акцент на АД с норадренергической и серотонинергической активностью и ПС при поддержке ПТ [M.D. Ohlmeier, 2007].

7) В DSM-IV выделяют как отдельную нозологическую форму так называемое ***предменструальное дисфорическое расстройство***. Этот диагноз часто упускается из виду у женщин с депрессией, которые имеют хороший терапевтический ответ на серотонинергические АД [E.W. Freeman et al, 1999]. В подобных случаях может оказаться эффективной также соответствующая гормонотерапия, уменьшающая проявления предменструального синдрома (комбинированные оральные контрацептивы и др.).
8) ***Деперсонализационное расстройство*** (***ДПР***). Этому коморбидному психическому расстройству мы уделим особое внимание в связи с его важностью, частой встречаемостью среди больных с ТРД и чрезвычайной сложностью его лечения. По данным M. Michal и M.E. Beutel, часто наблюдается недостаточная диагностика деперсонализационного расстройства, невнимание к его проявлениям или пренебрежительное отношение к деперсонализации как «всего лишь» варианту депрессии и тревоги [M. Michal, M.E. Beutel, 2009]. Сочетание депрессии с ДПР встречается часто (по данным M. Michal с соавторами, такая коморбидность имеет место быть в 24,4% случаев) [M. Michal et al, 2010]. Также часто, по данным тех же авторов, встречается сочетание деперсонализации и тревожных расстройств (в 22,1% случаев) [M. Michal et al, 2010]. При этом деперсонализационное расстройство отягощает течение как депрессивного расстройства, так и тревожных расстройств, и психозов, и вызывает выраженную резистентность к обычно применяемой ПФТ (АД, АП, НТ, АЛ и др.) и является прогностическим маркером затяжного, хронического (многомесячного и нередко многолетнего), неблагоприятного течения депрессивных, психотических или тревожных расстройств. Так, по данным Ю.Л. Нуллера, депрессивные фазы, протекающие с депрессивно-деперсонализационным синдромом, имеют среднюю продолжительность больше года, хотя средняя длительность «чистых» депрессивных фаз обычно составляет 3–6 месяцев. [Ю.Л. Нуллер, 1981]. Деперсонализационный синдром, независимо от того, в рамках какого расстройства он возникает (будь то депрессия, тревожные расстройства или ПТСР), должен рассматриваться как субпсихотический феномен, и поэтому требует назначения в составе комплексной терапии ААП с выраженным анксиолитическим и антидепрессивным действием и малой способностью вызывать ЭПС и акатизию (оланзапин, кветиапин, клозапин).

Деперсонализационный синдром даже входит отдельным пунктом в диагностические критерии шизотипического расстройства (F21) в МКБ-10. Как отмечает Ю.Л. Нуллер, нередко наблюдаемая у больных с деперсонализацией независимо от ее генеза и нозологической принадлежности вычурность и необычность деперсонализационных ощущений в сочетании с эмоциональной холодностью, отчуждением от близких родственников, стремлением донести до врача испытываемые больным необычные переживания и ощущения и неспособностью найти подходящие для этого слова в своем словарном запасе (что может быть ошибочно истолковано как резонерство и вычурность речи) становится причиной диагностической ошибки (гипердиагностики шизофрении или шизотипического расстройства) и соответственно неправильного лечения, в то время как в действительности у больного имеет место деперсонализация в рамках, например, депрессии или тревожного расстройства. Важно отметить также, что деперсонализация, в рамках какого бы расстройства она ни возникла, сопровождается высоким риском суицида [Ю.Л. Нуллер, 1981] и высоким риском злоупотребления ПАВ и является показателем значительной тяжести состояния. Поэтому она требует интенсивного лечения (высоких доз мощных АД типа ТЦА или СИОЗСН при деперсонализации в рамках депрессий и тревожных расстройств, высоких доз клозапина, как наиболее активного ААП, при деперсонализации в рамках шизофрении и шизофреноподобных психозов, использования одновременно нескольких потенцирующих агентов и др.). Кроме того, как показал Ю.Л. Нуллер, деперсонализация, независимо от того, в рамках какого расстройства она возникает, тесно спаяна с сильнейшей, запредельной, непереносимой для психики тревогой и является по сути защитной реакцией психики на эту тревогу, и требует активного противотревожного лечения при помощи высоких доз высокопотентных бензодиазепиновых АЛ (феназепам или лоразепам до 10–20 мг/сут и более или эквивалентные дозы диазепама — до 60–120 мг/сут и более) в течение многих недель и даже месяцев. Согласно тому же автору, больные с деперсонализацией очень хорошо переносят столь высокие дозы АЛ и проявляют изначально высокую толерантность к их снотворному, седативному, амнестическому и миорелаксирующему эффектам, и не проявляют признаков лекарственной зависимости и абстиненции при отмене феназепама. Интересно, что толерантность к АЛ и прочей ПФТ у этих больных резко снижается при успешном купировании деперсонализации, и ранее хорошо переносимые дозы АЛ вызывают выраженную сонливость, седацию, миорелаксацию и нарушения памяти, ранее хорошо переносившиеся АП могут начать вызывать выраженные экстрапирамидные нарушения или акатизию, АД — свои специфические побочные эффекты [Ю.Л. Нуллер, 1981]. По мнению И.В. Макарова, прицельно занимавшегося изучением депрессивной деперсонализации, наилучший эффект при лечении этого расстройства

отмечался при комбинации имипрамина, кломипрамина или амитриптилина (мощного ТЦА) с хлорацизином (фенотиазиновым антиаритмическим препаратом, способным сильно ингибировать метаболизм ТЦА и повышать их концентрации в крови) [И.В. Макаров, 1999]. По мнению этого же автора, наиболее эффективными средствами для купирования деперсонализации являются мощные АЛ, например, феназепам (в дозе 3–30 мг) и клозапин (в дозах от 150 мг). Так, при использовании больших доз АЛ более чем в 50% случаев удавалось снять деперсонализацию, после чего пациенты хорошо поддавались обычной антидепрессивной терапии. Зарубежные авторы также указывают на высокую эффективность при деперсонализации СИОЗС (наиболее часто упоминается флуоксетин), высоких доз кломипрамина и высоких доз АЛ, в особенности клоназепама и алпразолама, обладающих не только мощным анксиолитическим, но и серотонинергическим эффектом [M. Michal, M.E. Beutel, 2009]. По нашим наблюдениям, нередко не менее хороший эффект (иногда с быстрым, в течение нескольких дней, исчезновением деперсонализации) оказывают при этом расстройстве ПЭП с мощным противотревожным действием — прегабалин в дозах 300–900 мг/сут или габапентин в дозах 1800–4800 мг/сут. Хорошим эффектом, по нашим наблюдениям, при деперсонализации обладает также мощный небензодиазепиновый АЛ этифоксин в повышенных дозах (100–200 мг 3 раза в сутки, т.е. 300–600 мг/сут). Слабые АЛ типа гидроксизина, мебикара, фенибута, низкопотентных бензодиазепинов при этих состояниях, как правило, бесполезны или малоэффективны. Нередко требуется сочетание нескольких АЛ с разными механизмами действия (например, прегабалина с этифоксином и каким-либо бензодиазепином). При этом появляется возможность существенно снизить дозы бензодиазепинового АЛ и риск зависимости, привыкания и пристрастия к бензодиазепинам. Прегабалин и габапентин имеют преимущество перед бензодиазепиновыми АЛ при деперсонализации в том отношении, что для них не требуются дозы, столь существенно превышающие общепринятые, а риск зависимости от них ниже, чем от бензодиазепинов. Существуют также данные о роли дисфункции глутаматергической системы в патогенезе деперсонализации, о сходстве явлений деперсонализации с эффектами таких NMDA-антагонистов, как кетамин, фенциклидин, высокие дозы декстрометорфана, и о высокой специфической эффективности при этих состояниях ПЭП ламотриджина (200–300 мг/сут), уменьшающего глутаматергическую нейротрансмиссию [M. Michal, M.E. Beutel, 2009]. Не менее интересны и данные о роли дисфункции эндогенной опиоидной системы в патогенезе деперсонализации, о сходстве явлений деперсонализации с действием опиоидов и о специфической эффективности при этих состояниях антагонистов опиоидов (налоксон в/в до 10 мг/сут до 20 суток, налтрексон внутрь 100–250 мг/сут длительно) [M. Michal, M.E. Beutel, 2009]. Показано также, что деперсонализация,

независимо от ее генеза и независимо от того, в рамках какого расстройства она возникает, связана с выраженной гиперкортизолемией, гиперпролактинемией и дисфункцией оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», более выраженной, чем при депрессиях или тревожных расстройствах без деперсонализации [D. Simeon et al, 2001, P. Bob et al, 2008]. Ввиду этого при ней могут оказаться эффективными средства, снижающие гиперактивность оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» (кетоконазол, аминоглютетимид, метирапон, мифепристон) или снижающие гиперсекрецию пролактина и АКТГ (бромокриптин и другие D_2-агонисты). Наблюдения о сходстве явлений деперсонализации (в частности, явления снижения эмоциональной реактивности и чувствительности) с явлениями, наблюдаемыми при применении высоких доз АП («нейролептический дефект») или при процессуальном дефекте в рамках шизофрении, а также наблюдения, в которых развитие ятрогенной деперсонализации произошло после назначения АП или СИОЗС, послужили эмпирической основой для попыток лечения деперсонализационных состояний при помощи дофаминостимулирующей терапии (ДАСТ) с применением таких дофаминергических препаратов, как амантадин, бромокриптин, проноран, прамипексол, ИМАО, бупропион, ПС. В связи с затяжным, хроническим течением деперсонализационных расстройств, независимо от их генеза, у больных нередко присоединяются явления вторичной ипохондризации и невротизации, истероконверсионные явления вплоть до ипохондрического или невротического развития личности. Деперсонализация, при прочих равных условиях, также чаще возникает у тех депрессивных или тревожных больных, у которых преморбидно имелись определенные РЛ (прежде всего ипохондрическое, сензитивное, тревожно-избегающее, конверсионное). Иногда эти РЛ настолько массивны и выступают на первый план, что даже дают основание рассматривать саму деперсонализацию как следствие и проявление РЛ или как своеобразное «деперсонализационное РЛ», при котором твердая ипохондрическая убежденность больного в наличии у него деперсонализации и в отсутствии у него эмоций, поддерживает и питает саму деперсонализацию. Поэтому больным с деперсонализационными расстройствами особенно показано присоединение различных методов ПТ [M. Michal, M.E. Beutel, 2009], несмотря на нередко встречающееся у этой категории больных и разделяемое некоторыми психотерапевтами убеждение в том, что ПТ бесполезна до тех пор, пока у них нет чувств, эмоций, страхов, тревог и «психотерапевту не с чем работать». Особого внимания заслуживает опасность развития ***ятрогенной деперсонализации*** при неправильном диагностировании и лечении тревожных и депрессивных расстройств, изначально протекавших без деперсонализации (при ошибочном назначении АП, «затушевывающих» эмоции за счет снижения дофаминергической нейротрансмиссии и способных вызвать тревогу и акатизию, на фоне которых может воз-

никнуть ДПР, при недостаточно активном противотревожном лечении больного с изначально высоким уровнем тревоги, при неадекватной оценке тяжести депрессии и неназначении мощных АД типа СИОЗСН или ТЦА, при назначении СИОЗС, также способных «затушевывать эмоции» и давать акатизию за счет косвенного снижения дофаминергической нейропередачи, при обострении тревоги или депрессии в начале терапии АД и развитии деперсонализации на фоне этого обострения тревоги и депрессии, при невнимании к необходимости ПТ).

9) ***Расстройства личности*** (***РЛ***). Сочетание депрессии с РЛ является важным предрасполагающим фактором формирования резистентности [M.E. Thase, 1996]. По данным некоторых авторов [М.В. Романовская, 2005], нарушение личностных механизмов адаптивного реагирования является одним из важных факторов, предопределяющих тенденцию к развитию затяжных депрессивных расстройств. Так, известно, что 47% больных депрессией страдают теми или иными РЛ [Е.Б. Любов, 2006]. По некоторым наблюдениям, типы РЛ у депрессивных больных можно расположить следующим образом (в порядке убывания частоты встречаемости): психастеническое, шизоидное, паранойяльное, циклоидное, истероидное [В.Б. Зорин, 1996]. Другими авторами отмечена высокая частота сочетания РЛ с тяжелыми депрессивными расстройствами: так, среди больных РДР в 23–67%, при депрессивной фазе БАР в 58% [А.И. Зинина, 2001]. Есть также данные, что такие дисфункциональные личностные черты, как перфекционизм и враждебность, часто приводят к хронификации и резистентности депрессивного состояния [Н.Г. Гаранян, М.Н. Васильева, 2009]. Часть исследователей указывают на преобладание в структуре личности больных с депрессиями зависимого паттерна поведения, другие — на преобладание пограничного и даже шизотипического паттерна [М.Ю. Максимова, А.Г. Ефремов, 2002]. Совокупность доказательств говорит о том, что пациенты с депрессией, отягощенной РЛ, менее чувствительны к терапии АД по сравнению с пациентами без какой-либо личностной патологии и имеют худший долгосрочный прогноз [M.T. Shea et al, 1992]. Ряд авторов считают, что у такого контингента больных рекомендуется использовать именно ТЦА или СИОЗСН в связи с их мощностью [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001].

10) ***Злоупотребление ПАВ***. С одной стороны, известно, что острые и хронические эффекты ПАВ сами по себе вызывают или ухудшают уже имеющуюся депрессивную симптоматику. Есть данные, что даже умеренное употребление алкоголя способствует формированию резистентности к АД [R. Castaneda et al, 1996]. С другой стороны, наличие аффективных расстройств, особенно нелеченых или неправильно леченных, само по себе повышает вероятность употребления ПАВ и развития зависимости от ПАВ [D.A. Regier et al, 1990]. Одним из возможных механизмов этого является своеобразная, иногда даже не осозна-

ваемая больным попытка самолечения депрессии при помощи ПАВ, что, конечно, может дать кратковременный эйфоризирующий эффект, но в долгосрочном плане не только усугубляет саму депрессию, но и может способствовать присоединению новых расстройств (например, тревожности или психотической симптоматики), а также отягощает исходную проблему присоединением проблемы вторичной зависимости от ПАВ. Существуют некоторые препараты, способные облегчить лечение больных с некоторыми формами зависимости от ПАВ. Так, показано, что *дисульфирам*, *налтрексон* и *акампросат* снижают выраженность патологического влечения к алкоголю, облегчают отказ от алкоголя и уменьшают количество срывов. Налтрексон облегчает также отказ от опиатов, ослабляет патологическое влечение к ним и частоту срывов. Препараты *лития* уменьшают алкогольную эйфорию и силу патологического влечения к алкоголю и бывают особенно эффективны в случаях с периодическим запойным (дипсоманическим) течением алкоголизма. Уменьшение влечения к алкоголю и частоты срывов показано также для *топирамата, препаратов группы СИОЗС* (причем независимо от наличия сопутствующей аффективной патологии). Показано, что у больных с ранним алкоголизмом (возникшим в подростковом или молодом возрасте) бывает эффективен в подавлении патологического влечения и уменьшении частоты срывов антагонист 5-HT_3 рецепторов ондансетрон. У больных с БАР и алкоголизмом показано уменьшение потребления алкоголя и частоты срывов при адекватной НТ терапии, в частности при назначении *вальпроатов,* а также *лития, карбамазепина*.

Клинический пример № 1. Псевдорезистентность как следствие наличия РЛ

Больной Д. А., 25 лет, предъявляет жалобы на длительную ничем не купируемую депрессию с 15 лет, «полное отсутствие чувств и эмоций», «необходимость постоянно носить маску, играть роль», деперсонализацию (ощущение чуждости, измененности, неестественности себя и своего поведения) и дереализацию (ощущение чуждости, измененности, нереалистичности окружающего мира), тревожность, СТР, застенчивость, неспособность общаться с людьми и выражать эмоции. Утверждает, что все это началось после самолечения роаккутаном от угревой сыпи в 15 лет и что роаккутан «необратимо повредил ему что-то в мозгу», на любые уверения в том, что это невозможно, реагирует крайне негативно. Испытывал и испытывает выраженную дисморфофобию и комплексы по поводу наличия угревой сыпи, хотя объективно ее было не больше, чем обычно у подростков. К врачам тогда по поводу угревой сыпи не обращался. Мать болела РС, в возрасте пациента 15 лет умерла. После этого пациент длительное время предполагал у себя наличие того же заболевания, искал и находил у себя его симптомы, в результате чего соматизировался и действительно стал предъявлять жалобы на неустойчивость походки, вегетативные нарушения, ГБ, боли в спине. Неоднократно обследовался,

активно пытаясь доказать наличие у себя РС. Лечился у неврологов с диагнозом «ВСД», получал назначения ноотропов, сосудистых препаратов. При очередном обращении к неврологу был направлен к психиатру.

Больной неоднократно госпитализировался в различные психиатрические клиники, ставили различные диагнозы: РДР, дистимия, БАР, ШТР, ДПР. Получал различные АД (венлафаксин до 450 мг, дулоксетин до 180 мг, амитриптилин до 300 мг, кломипрамин до 250 мг, миртазапин до 60 мг), АП (флупентиксол до 5 мг, тиаприд до 300 мг, сульпирид до 600 мг, амисульприд до 200 мг, кветиапин до 300 мг), НТ (лития карбонат до 900 мг, карбамазепин до 800 мг, вальпроат натрия до 900 мг, прегабалин до 450 мг, ламотриджин до 200 мг), ДА-позитивные препараты (селегилин 5 мг). Также в течение шести месяцев получал лечение деперсонализации по методике Ю.Л. Нуллера высокими дозами АЛ (феназепам до 15 мг/сут), вливания высоких доз налоксона (10 инфузий по 10 мг). Ни одна из применявшихся лекарственных схем не давала стойкой ремиссии: либо у больного сохранялась, по его словам, остаточная депрессивная симптоматика и/или деперсонализация, либо «полная ремиссия» длилась не более 1-3 недель и обязательно оканчивалась новым рецидивом, причем ранее помогавшие лекарства внезапно и резко «переставали помогать», и не помогали даже после длительного перерыва в их приеме. Единственная более или менее длительная «полная ремиссия», продлившаяся, со слов пациента, три месяца и достигнутая на комбинации дулоксетина 120 мг с миртазапином 60 мг, ламотриджином 200 мг и прегабалином 300 мг, не привела к какому-либо улучшению социального функционирования больного: больной так и не начал работать, не сделал какой-либо попытки завести новых друзей или наладить личную жизнь.

Считая себя неизлечимым депрессивным больным, пациент активно настаивал на проведении ему ИБТ. В результате больной получил 2 курса ЭСТ и АКТ (в первом курсе 8 сеансов ЭСТ и 8 сеансов АКТ, во втором — 15 сеансов ЭСТ и 10 сеансов АКТ) с интервалом чуть менее 2 месяцев между курсами. При этом выявился тот же паттерн реагирования на терапию, что и в случае с ремиссиями от ПФТ: первоначально пациент изъявлял бурный восторг и оптимизм по поводу эффекта от лечения, активно благодарил врачей, заверял, что «все прошло» и «все симптомы ушли», а через 1–2 недели, несмотря на продолжающуюся поддерживающую ПФТ, заявлял, что «эффект сполз», «все симптомы полностью или частично вернулись», требовал смены схемы ПФТ («назначьте мне что-нибудь новое, мне новые препараты всегда лучше помогают»).

При оценке пациента как потенциального кандидата на длительную поддерживающую ЭСТ ввиду быстрой потери эффекта от двух острых курсов ЭСТ и неэффективности ПФТ было обращено внимание на то, что пациент является очевидным и ярким плацебо-реактором, дающим сильные положительные реакции на ноотропы (препараты с весьма слабой доказательной базой и неубедительной эффективностью) и на почти любые новые лекарства, на нехарактерную для истинной резистентности «полную неэффективность» или быструю потерю эффективности от любых первоначально помогающих

препаратов по одному и тому же паттерну, необычно быструю потерю эффекта от ЭСТ, на выраженную фиксацию пациента на своем состоянии и отслеживании его изменений, выраженную фиксацию на когнитивных побочных эффектах ЭСТ, побочных эффектах лекарств и тенденцию к их аггравации, тенденцию пациента «глубоко копаться в биохимии» и в собственной болезни, постоянно предлагать новые и новые схемы лечения.

Обратило на себя внимание врача также и то, что предъявляемые пациентом жалобы, их тяжесть, интенсивность и настойчивость не соответствуют объективно наблюдаемой тяжести депрессии, что имеется определенная демонстративность и тенденция к аггравации при предъявлении этих жалоб. Так, при предъявляемых жалобах на «полное отсутствие каких-либо эмоций» больной вполне эмоционально и живо рассказывает об этих жалобах, энергично жестикулирует, проявляет сильную обиду при критическом анализе его высказываний, немедленно отгораживаясь от всякой критики, вплоть до попыток просто прекратить неприятный для него разговор. Жалобы на вялость и апатию не препятствуют пациенту гулять с друзьями, жалобы на ангедонию не мешают смотреть кино и получать от него удовольствие. Также при ретроспективном анализе ситуаций, в которых у пациента «усиливалась депрессия» было выявлено, что нередко «усиление депрессии» совпадало с моментами, когда отец, друзья или врачи усиливали давление на пациента с целью добиться от него каких-либо изменений в жизни, чтобы пациент начал работать или хотя бы делать уборку в квартире, самостоятельно готовить себе еду. При этом «усугубление депрессии» носило характер достаточно демонстративный — после очередного давления в пользу работы больной ложился в кровать и практически не вставал или спал по полдня, уверяя, что ему «очень плохо», что «с утра всегда хуже» (при этом он знал о классической симптоматике депрессии и об утренних ухудшениях), что ему «ничего не хочется» и т.п. Больной сам заявлял, что «не выносит, когда его ругают», что «с ним надо ласково». Ни на одной работе больной не задерживался более 1–2 недель, уверяя, что ему «очень тяжело», что «работа оказалась скучной и неинтересной», «понял, что это не мое» и т.п.

Окончательный диагноз этого пациента — ипохондрическое РЛ с конверсионными включениями. Больной направлен на ПТ, в продолжении ЭСТ и АКТ отказано. Рекомендована социальная и трудовая реабилитация, а также редукция поведения, поощряющего получение больным вторичных выгод, со стороны родственников. В отношении ПФТ рекомендовано придерживаться разумного минимума.

Коморбидная соматическая патология

Известно, что депрессия в сочетании с соматическими коморбидными заболеваниями показывает более низкий ответ на терапию АД, нежели «неотягощенная» депрессия [M.K. Popkin et al, 1985]. Поэтому для выявления псевдорезистентности необходим внимательный анализ анамнеза, лабораторные тесты и тесное сотрудничество с узкими специалистами для выявления и коррекции сопутствующей соматической патологии [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001].

Неврологическая коморбидность

1) ***Болезнь Паркинсона*** (***БП***). Считается, что депрессия встречается при БП в 50% случаев [E. Tandberg et al, 1996]. Сочетание депрессии и БП вызывает особый интерес клиницистов в связи с тем, что, во-первых, двигательная заторможенность при депрессии и брадикинезия при БП имеют неблагоприятный двигательный синергизм [C.M. Epstein et al, 2007]. Во-вторых, дифференциальная диагностика между депрессией и БП является сложной задачей, поскольку оба заболевания имеют схожую начальную симптоматику: нарушения сна, повышенная утомляемость или чувство усталости, нарушение концентрации внимания, снижение аппетита [A.F. Leentjens, 2004]. При лечении БП применение АД из групп ТЦА, СИОЗС и СИОЗСН является полезным, но имеет ограничения в связи с ортостатическими и антихолинергическими побочными эффектами ТЦА и возможными экстрапирамидными побочными эффектами СИОЗС. В то же время назначение АД из группы СИОЗС проблематично, если больные получают селегилин [S. Varanese et al, 2001]. Считается, что наиболее эффективным и безопасным АД для пациентов с БП является S-аденозилметионин [A. Di Rocco et al, 2000]. В случае резистентности к АД показана эффективность ЭСТ [D. Popeo, C.H. Kellner, 2009].
2) ***Постинсультные депрессии***. Постинсультная депрессия является ведущим психоэмоциональным расстройством у больных, перенесших инсульт и встречается с частотой от 18 до 61% [K.H. Kong, S.Y. Yang, 2006], диагностика этого состояния остается трудной задачей, которая зачастую остается нераспознанной. Постинсультная депрессия связана с когнитивными нарушениями, риском падений, увеличением смертности и худшей терапевтической курабельностью [S. Paolucci, 2008]. Препаратами выбора при лечении постинсультной депрессии являются СИОЗС, ввиду их хорошей переносимости [L. Turner-Stokes, N. Hassan, 2002]. Однако нельзя забывать, что СИОЗС дают повышенный риск кровотечений [B.P. Skop et al, 1996]. ТЦА при данной патологии нежелательны в связи с их антихолинергическими, гипотензивными и сильными седативными эффектами. Из нефармакологических методик предпочтение отдают ПТ [S. Paolucci, 2008].
3) ***Рассеянный склероз*** (***РС***). Известно, что до 50% пациентов с РС имеют сопутствующие депрессивные расстройства [R.A. Marrie et al, 2009], причем частота и скорость развития аффективных нарушений после начала заболевания у этого контингента больных максимальна среди всех неврологических заболеваний [R.B. Schiffer, H.M. Babigian, 1984]. В отличие от депрессий при БП и БХ, депрессия при РС является наиболее изученной нозологией среди всех коморбидных психиатрических патологий и достаточно часто попадает в поле зрения исследователей [L.A. Chwastiak, D.M. Ehde, 2007]. Показана связь между депрессией и тяжестью течения РС [M. Zorzon et al, 2001]. Несмотря на повышенное внимание клиницистов к диагностике аффективных

нарушений при РС, известно, что 66% пациентов с РС и коморбидной депрессией совсем не получают АД [D.C. Mohr et al, 2006]. Особенности лечения депрессивных расстройств при РС заключаются в индивидуальном подходе при применении ПТ и ПФТ, а также их комбинации. Авторы, прицельно занимавшиеся изучением применения АД при депрессиях у данного контингента больных, пришли к выводам, что, несмотря на общую эффективность АД, они не всегда приводят к полной ремиссии у этих больных, к тому же данные пациенты имеют высокий процент несоблюдения режима терапии [L.A. Chwastiak, D.M. Ehde, 2007]. С другой стороны, данными РКИ подтверждена эффективность КПТ при купировании депрессивных нарушений у больных с РС [D.C. Mohr et al, 2001]. Некоторые авторы акцентируют внимание на эффективности физических упражнений [J.H. Petajan et al, 1996].

4) ***Болезнь Хантингтона*** (***БХ***). Распространенность депрессии при БХ варьирует в пределах 9–63% [M. Morris, 1991]. Несмотря на широкое распространение аффективных расстройств при БХ, клиницисты нередко уделяют им недостаточно внимания, хотя исследования показали, что наличие депрессивной симптоматики является важным прогностическим признаком у многих больных с БХ, и порой наблюдается даже за 20 лет до появления классических неврологических признаков заболевания [S.E. Folstein et al, 1983]. Механизмы, за счет которых происходит формирование депрессии при БХ, пока не ясны [J.S. Paulsen et al, 2005]. Данных об особенностях лечения депрессий при БХ не так много, и большинство имеющихся исследований по этому вопросу относятся к экспериментальным моделям БХ на животных. Если говорить о данных, полученных на выборке пациентов с БХ и депрессией, то некоторые авторы рекомендуют именно венлафаксин, несмотря на появление по ходу терапии побочных эффектов (тошнота и раздражительность) [A.K. Holl et al, 2010].
5) ***Эпилепсия***. Депрессивные состояния у больных различными формами эпилепсии встречаются часто и имеют некоторые особенности. Так, они чаще, чем в общей популяции, сопровождаются дисфорией (раздражительностью, агрессивностью), импульсивным поведением, нарушениями памяти и когнитивными нарушениями по органическому типу. При депрессиях у больных эпилепсией более эффективны ПЭП с антидепрессивным и/или нормотимическим действием (например, ламотриджин, карбамазепин, вальпроаты, прегабалин), чем АД. Высокоэффективен при депрессиях на фоне эпилепсии также литий. Показаны обладающие противоэпилептической активностью препараты магния. Из АД наиболее показан тианептин, обладающий, помимо антидепрессивных, также и противоэпилептическими свойствами. Могут применяться также АД, мало влияющие на судорожный порог, такие, как СИОЗС, затем СИОЗСН, некоторые атипичные АД (тразодон, миртазапин, менее желателен и более эпилептогенен миансерин).

Применения бупропиона, мапротилина, ТЦА (особенно кломипрамина) следует по возможности избегать в связи с выраженным снижением судорожного порога.

Сердечно-сосудистая коморбидность

1) ***Ишемическая болезнь сердца*** (***ИБС***). Известно, что депрессия распространена у больных с ИБС в три раза чаще, чем в общей популяции [B.D. Thombs et al, 2006], что составляет примерно 20% среди пациентов данного профиля [D.L. Musselman et al, 1998]. Диагностика депрессий у больных с ИБС является трудной задачей, в связи со сходством симптоматики обоих заболеваний: нарушения сна, снижение активности, вялость, трудность концентрации внимания [S. V. Serrano et al, 2011]. С другой стороны, такие симптомы при ИБС, как гневливость и раздражительность, могут затруднять диагностику депрессии у этих пациентов [J. Denollet, S.S. Pedersen, 2009]. Считается, что наиболее безопасными и эффективными АД для лечения депрессии при ИБС являются СИОЗС [J.J. Mann, 2005]. Мета-анализ продемонстрировал эффективность АД из данной группы, как в отношении купирования депрессивной симптоматики, так и в отношении улучшения прогноза при ИБС [C. Pizzi et al, 2011]. Считается, что сертралин является самым обоснованным и исследованным АД у пациентов с заболеваниями сердца [A.N. Glassman et al, 2002], хотя по другим данным, еще не доказано, что какой-либо представитель СИОЗС в данной ситуации эффективнее, чем другой [K. Kroenke et al, 2001]. ТЦА не рекомендуются в связи с их побочными эффектами на сердечно-сосудистую систему [R.S. Roose, 2003]. Кокрэйновский мета-анализ не продемонстрировал эффективность ПТ при лечении депрессий у больных с ИБС [K. Rees et al, 2004].
2) ***Хроническая сердечная недостаточность*** (***ХСН***). Данные клинических исследований, оценивающих проблематику коморбидности депрессии и ХСН, носят ограниченный характер [B. Szyguła-Jurkiewicz, 2008], хотя депрессивные расстройства достаточно часто сопровождают ХСН и при этом достаточно плохо поддаются терапевтическому воздействию [O.C. Okonkwo et al, 2008]. К тому же терапевтические предпочтения при лечении депрессии при ХСН остаются неясными и требуют дальнейшего клинического уточнения [M.A. Silver, 2010].

Иная соматическая патология

Так, у больных с СД наличие депрессии коррелирует с плохим контролем гликемии, что может привести к прямым нейроэндокринным эффектам и возникновению нечувствительности к АД [S.G. Kornstein et al, 2000]. Установлено, что 52% пациентов с резистентностью к ПФТ имеют те или иные признаки субклинического гипотиреоза [R.H. Howland, 1993]. Иные эндокринные нарушения, такие как болезнь Кушинга (включая субклинические формы гиперкортицизма) и болезнь Аддисона (включая субклинический гипокорти-

цизм), субклинический гипогонадизм, СПКЯ, также должны привлекать особое внимание со стороны клиницистов, в связи с возможностью развития при них резистентности к проводимой антидепрессивной терапии [S.G. Kornstein, R.K. Schneider, 2001]. Такие заболевания, как ИБС, онкологическая патология, ВИЧ и другие хронические инфекции, следует также рассматривать в качестве возможных причин возникновения псевдорезистентности [K. Franco-Bronson, 1996; D. W. Evans et al, 1999]. Фибромиалгия, синдром раздраженного кишечника, синдром хронической усталости также могут служить причиной резистентности к АД [A.J. Gruber et al, 1996].

Иные факторы

1) ***Половая принадлежность***. В старых литературных источниках женский пол иногда упоминается как фактор риска резистентной депрессии, однако на сегодняшний день еще мало доказательств в поддержку этого критерия для ТРД [S.G. Kornstein, R. K. Schneider, 2001]. Но есть исследования, что, например, женщины могут быть менее чувствительны к ТЦА, чем мужчины, и более чувствительны к СИОЗС и ИМАО [S.G. Kornstein, B.A. Wojcik, 2000].
2) ***Семейный анамнез***. Известно, что проживание в официальном или гражданском браке, продолжительность личных отношений — признаны положительными предикторами при лечении депрессивных расстройств [R.M. Hirschfeld et al, 1997].
3) ***Длительность заболевания, количество предшествующих эпизодов, возрастной рубеж начала заболевания***. По данным многих авторов, эти факторы не влияют на эффективность проводимой антидепрессивной терапии [G.S. Zubenko et al, 1994].
4) ***Тяжесть заболевания***. Есть данные, что этот фактор влияет на терапевтический результат у больных с первичным депрессивным эпизодом [E. Ezquiaga et al, 1998], но не у больных с РДР [D.J. Kupfer et al, 1981].
5) ***Степень выраженности когнитивных нарушений***. Исследования показали,что данный фактор в группах пожилых пациентов не влияет на эффективность терапии АД при БДР [D.J. Kupfer et al, 1981].
6) ***Резистентность к ранее проводимой тимоаналептической терапии***. Данный фактор в целом негативно влияет на последующее лечение [S.H. Kennedy et al, 2001]. Это было продемонстрировано как при назначении СИОЗС [A. Nierenberg et al, 1995], так и ТЦА [H.H. Stassen et al, 1994].

Обследование в случае установления диагноза ТРД

Напомним, что диагностика депрессии осуществляется клинически и с использованием специальных шкал для оценки тяжести депрессивного состояния (шкалы Гамильтона, Монтгомери-Асберга и др.), а также при помощи анализа анамнеза и полного инструментального медицинского обследования

пациента (обязательное условие для исключения и лечения сопутствующей патологии) [K. Kroenke et al, 2001].

Какие же лабораторно-инструментальные исследования необходимы пациенту с депрессией, а тем более с резистентными формами течения?

1) Перед назначением ТЦА крайне желательно:
   - Осуществить запись ЭКГ, особенно у пожилых больных, у пациентов с тиреотоксикозом, с сопутствующими заболеваниями ССС, у пациентов, принимающих препараты, влияющие на длительность интервала QT. Это связано с тем, что одно из грозных осложнений терапии ТЦА — жизнеопасные сердечные аритмии (включая пируэтную тахикардию).
   - Проверить уровень электролитов крови и при необходимости провести их коррекцию.
   - Рекомендуется измерить внутриглазное давление (для исключения скрытой глаукомы).
   - У пожилых мужчин следует сделать УЗИ простаты и уродинамическое исследование.
2) Необходимо проверить концентрацию некоторых витаминов, т.к. гиповитаминоз может служить причиной резистентности. Наиболее важно проверить уровень витамина B_{12} и фолиевой кислоты (особенно у пожилых пациентов и вегетарианцев). Во вторую очередь необходимо отследить, есть ли дефицит витамина D, а также витаминов B_1, B_2, B_6 (данные гиповитаминозы встречаются реже).
3) Проверить гормональный фон пациента (гормоны ЩЖ, кортизол, пролактин, половые гормоны).

Клинический пример № 2. Псевдорезистентность как следствие наличия множественной коморбидной соматической и эндокринной патологии и недооценки роли «биполярной» наследственности

Больная Т. А., 29 лет. Около 10 лет страдает дистимией и РДР (т.н. «двойная депрессия» — на сравнительно легкую хроническую депрессию дистимического уровня накладываются эпизоды РДР). Неоднократно безуспешно лечилась различными АД и АП — амитриптилином до 300 мг, флувоксамином до 300 мг, кломипрамином до 300 мг, мапротилином до 250 (!) мг, миртазапином до 45 мг, получала также тиоридазин, оланзапин, арипипразол, альпразолам в качестве потенцирующих агентов. Полной ремиссии не было никогда. Более или менее удовлетворительно больная себя чувствовала в последние 2 года перед обращением, будучи на флуоксетине 80 мг, однако предъявляла жалобы на полное отсутствие либидо, постоянную усталость, слабость, утомляемость, сонливость, вялость, нарушения сна, частые простудные заболевания.

В ходе диагностической беседы было установлено, что у больной имеется множественная сопутствующая соматическая патология: хронический тонзиллит с 14 лет, неоднократно леченный консервативно при обострениях

(тонзиллэктомии больная боялась), полипоз носа, миома матки, СПКЯ (лечилась Диане-35, без эффекта), хроническая анемия, по-видимому являющаяся следствием миомы и нарушений менструального цикла, хронический гастрит, который больная лечила симптоматически омепразолом, т.к. на наличие Hp больная не обследовалась и курс эрадикации Helicobacter больной не назначали. Также у больной имелся избыточный вес, в семье и среди близких родственников имелись случаи СД 2 типа и случаи заболевания БАР I и II типов. После проверки уровней гормонов было обнаружено, что, помимо характерных для СПКЯ изменений (гиперэстрогении и гиперандрогении), у больной имеется недостаточность ЩЖ с ТТГ 7.7. Также были обнаружены в высоком титре антитела классов IgA и IgG к Hp.

По результатам обследования больной было объяснено значение устранения всей сопутствующей патологии для успешного выведения в ремиссию ее хронического депрессивного состояния, рекомендована тонзиллэктомия, полипэктомия, миомэктомия. После проведенных поэтапных хирургических вмешательств больной была назначена заместительная терапия Тиреотомом по поводу недостаточности ЩЖ, проведена эрадикация Hp по стандартной схеме с верификацией излеченности по уреазному дыхательному тесту. Больной было рекомендовано похудеть, по поводу СПКЯ и с учетом наследственности по СД 2 типа назначен метформин, по поводу анемии — Феррум-Лек и витамины. С учетом наследственности по БАР и затяжного многолетнего течения депрессии назначен НТ — Седалит 900 мг/сут. Доза флуоксетина была снижена до 40 мг/сут, для коррекции либидо назначен тразодон 150 мг на ночь.

После проведенного соматического лечения и коррекции эндокринного статуса больная впервые за 10 лет вышла в полную ремиссию.

Оцениваем дозы ПФТ и длительность терапии

1) ***Доза АД вообще***. Подбор адекватной дозы АД является творческой задачей врача и в большинстве случаев решается индивидуально. Дело в том, что четкого мнения об «адекватной дозе АД» на сегодняшний день не существует. Известно, что адекватная для данного больного доза АД зависит от многих факторов, таких, как возраст, вес, тяжесть депрессии, сопутствующие соматические и психические заболевания и параллельный прием препаратов других фармакологических групп [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010]. И все же, согласно некоторым источникам [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003], адекватной дозой АД считается доза, эквивалентная 200–300 мг имипрамина или 200–300 мг амитриптилина. По другим данным, дозы 150–300 мг/сут для кломипрамина (ТЦА) и 20–60 мг/сут для флуоксетина (СИОЗС) — можно считать адекватными [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010]. Как правило, в качестве ориентира «адекватной дозы» можно использовать среднетерапевтические дозы, указанные в инструкциях к препарату. Подтверждение адекватности дозы путем определения концентрации препара-

та в плазме крови также невозможно для АД (такая корреляция возможна только для ТЦА и лития) [M. Fornaro, P. Giosuè, 2010]. Именно поэтому при назначении одного и того же АД в одной и той же дозе при сходных формах депрессии может наблюдаться различный терапевтический эффект. Почему так происходит? Считается, что для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась концентрация АД, превышающая некий определенный минимальный уровень. Для этого количество АД, поступающего в организм, должно полностью восполнять его убыль. Однако концентрация АД в плазме крови при одной и той же дозе может значительно отличаться у разных больных (до 40 вариантов). Например, эффективная концентрация препаратов группы ТЦА в плазме крови у отдельных пациентов может отклоняться в 300 (!) раз [Дж. Арана, Дж. Розенбаум, 2004]. Показано, что в случае с ТЦА терапевтический эффект в большей мере коррелирует с концентрацией препарата и его основных активных метаболитов (которыми, как правило, являются N-дезметилированные производные) в плазме, чем с его суточной дозой. А вот уровень СИОЗС в плазме крови не обнаруживает корреляции с клинической эффективностью (для СИОЗС, как известно, не действуют правила так называемого «терапевтического окна», препараты этой группы назначаются в стандартных, фиксированных на весь срок терапии дозах). Вспомним, что между концентрацией и лечебным эффектом существует два типа зависимости. «Линейная» зависимость — когда эффект прямо пропорционален концентрации препарата, и «криволинейная» — оптимальный эффект наблюдается при ограниченном значении концентрации препарата в плазме, то есть и малые и высокие дозы АД будут неэффективны или малоэффективны, а лечебный эффект обеспечивают только средние дозы АД (это и есть «терапевтическое окно»). Поэтому доза АД является лишь косвенным отражением практически неизвестной величины — того количества препарата, которое оказывает влияние на рецепторы в точках приложения его действия.

2) ***Доза АД в свете ТРД***. Теперь дадим несколько практических рекомендаций по интересующей нас теме. В контексте ТРД нужно стремиться, чтобы доза АД была как минимум среднетерапевтической, а если переносимость пациента позволяет — субмаксимальной или даже максимальной согласно инструкции препарата. В некоторых случаях, при хорошей переносимости, допустимо назначение АД в дозе выше максимально рекомендуемой (с дополнительным информированием пациента). Превышение максимально рекомендуемых доз возможно лишь при надлежащем соблюдении безопасности (мониторинге побочных действий) и только в случае, если более низкие дозы не дают терапевтического ответа. Лечение же ТРД с использованием минимальных доз АД и тем более доз ниже минимально рекомендуемых при удовлетворительной переносимости не имеет смысла и является в

данной ситуации лишь потерей времени в связи с уже имеющейся резистентностью пациента. Минимальные дозы АД могут быть оправданы лишь в связи с плохой переносимостью АД, в геронтологической группе пациентов, у соматически ослабленных пациентов, беременных, у детей и подростков. Хотя и у таких пациентов дозы тоже должны подбираться индивидуально — иногда, ввиду тяжести депрессии, как раз пожилому или подростку могут потребоваться более высокие дозы АД, к тому же не всегда пожилой или подростковый возраст означает заведомо плохую переносимость.

3) ***Длительность ПФТ вообще***. Нейрохимические механизмы, на которые воздействует ПФТ, обладают определенной инертностью, в связи с этим тимоаналептический эффект ПФТ развивается постепенно [F. Regen, I. Anghelesc, 2006]. Обычно начало клинического эффекта ПФТ и в частности АД следует ожидать не ранее чем через 2–3 недели после начала их применения в адекватных дозах [T. Bschor, M. Adli, 2008]. Поэтому делать выводы о терапевтической эффективности ПФТ в первые дни и недели после начала терапии никак нельзя. Согласно современным представлениям считается, что необходимо не менее 6–8 недель для проведения адекватной ПФТ [С.Н. Мосолов, 1995; В.Л. Минутко, 2006]. Например, западные руководства рекомендуют назначать ПФТ при БДР в острой фазе в течение 6–12 недель [Depression guideline panel..., 1993; Practice guideline for the treatment of patients…, 2010]. Есть данные, что при депрессиях клинический эффект СИОЗС в сравнении с ТЦА и СИОЗСН развивается несколько медленнее (к 4-й неделе терапии), но к концу 2-го месяца лечения они все же становятся сравнимы по выраженности эффекта, во всяком случае при легких и средних депрессиях. За отведенный временной отрезок (около 6–8 недель терапии) под действием наших усилий депрессивная симптоматика должна либо регрессировать (или хотя бы должна появиться небольшая положительная динамика), либо следует констатировать полное отсутствие терапевтического эффекта. Есть данные, что не менее 50–70% пациентов с БДР реагируют на ПФТ лишь частично в течение 8 недель после начала терапии [J. O'Reardon, J. Amsterdam, 2001], и до 80% больных дают полный терапевтический ответ только после 2 лет терапии [M.B. Keller et al, 1982; E. Paykel, 1994]. С другой стороны, очень быстрый положительный ответ на ПФТ (например, в первые дни) также должен насторожить врача, прежде всего в контексте возможного плацебо-эффекта. В том случае, если у пациента отмечается частичный терапевтический ответ, лечение продлевают еще на 4–6 недель. То есть в общей сложности может потребоваться около 10–12 недель для полного развертывания эффекта ПФТ. К тому же есть исследования, описывающие группы пациентов, более медленно отвечающих на ПФТ, например, такие больные могли требовать до 10–12 недель для полного развертывания терапевтического эффекта АД [E. Frank, 1990]. Для пациентов, которые де-

монстрируют адекватный ответ на назначенную ПФТ в острой фазе лечения (купирование депрессивной симптоматики), дальнейшее лечение рекомендуют продолжать от 4 до 9 месяцев, для поддержания качественной ремиссии [R. Hansen et al, 2008].

4) ***Проблема нонкомплайенса***. Нельзя также забывать и о нарушении пациентами режима терапии. По статистике, около 65% больных с аффективными расстройствами нарушают предписанный режим приема ПФТ хотя бы в течение одного месяца на протяжении года, а 50% амбулаторных больных с аффективными расстройствами нарушают режим приема ПФТ настолько, что это значительно сказывается на эффективности лечения [Е.Б. Любов, 2001]. Среди наиболее значимых причин, приводящих к отказу от приема ПФТ при лечении РДР относят: побочные эффекты ПФТ, длительность лечения и сложность схемы приема ПФТ, субъективное улучшение самочувствия, отсутствие критики к своему состоянию, недостаточность информации о заболевании и назначаемом лечении [Е.О. Кучер, 2009].
5) ***Длительность ПФТ в свете ТРД***. И здесь дадим некоторые практические рекомендации. Ориентировочная продолжительность ПФТ при ТРД, как и при всякой депрессии, должна определяться исходя из понимания, что АД и многие другие фармакологические агенты (будь то НТ, ААП или дофаминергики) не лечат саму депрессию, и не устраняют навсегда лежащие в ее основе биохимические дефекты, а лишь временно прикрывают, купируют или смягчают симптомы депрессии (то есть, временно корректируют биохимические процессы в ЦНС). Поэтому ориентировочная продолжительность ПФТ при ТРД должна быть примерно равна ожидаемой продолжительности депрессивной фазы у данного больного без лечения (то есть, сроку, за который депрессивная фаза закончилась бы сама, спонтанно). Если у больного это не первая фаза в жизни, то ожидаемую продолжительность депрессивной фазы можно приблизительно предположить по опыту прошлых фаз с учетом имеющихся у больного тенденций (к укорочению и учащению фаз или, наоборот, к затяжному длительному течению и хронизации депрессии). Если же примерная ожидаемая продолжительность депрессивной фазы у данного больного неизвестна (например, это его первая фаза в жизни, и мы не знаем его индивидуальные особенности), то в таком случае при определении рекомендуемой продолжительности ПФТ приходится исходить из предположения статистически наиболее вероятной продолжительности депрессивной фазы плюс несколько месяцев для профилактики ранних рецидивов. Как мы помним, эпизоды РДР без лечения у большинства больных длятся в среднем 6–9 месяцев, а эпизоды БАР в среднем несколько короче — 4–6 месяцев. Депрессии длительностью более одного года отмечаются у 15% больных с РДР, депрессии длительностью более 2 лет — менее 7%, более 3 лет — менее 1%. Таким образом, прибавив к ожидаемой продолжительности депрессивной фазы ориентировочно 3–6 месяцев

для профилактики ранних рецидивов после окончания фазы, получим минимальные рекомендуемые сроки ПФТ при ТРД в рамках РДР от 9 месяцев до 1–1,5 лет. При депрессии в рамках БАР длительное лечение АД нежелательно, так как может способствовать «раскрутке» цикла и формированию быстрого цикла и/или континуального течения БАР, поэтому рекомендуемые сроки применения АД при БАР 4–6 месяцев (до купирования проявлений депрессии). А вот НТ, напротив, при БАР должны использоваться длительно, в течение многих лет или даже пожизненно. При ТРД следует ориентироваться на «верхний предел» указанных средних продолжительностей фаз, и срок профилактики ранних рецидивов также необходимо брать с запасом, так как ТРД сама по себе склонна к затяжному течению, несмотря на многократные попытки лечения, и более склонна к рецидивированию после успешного лечения. Кроме того, при определении оптимальной продолжительности ПФТ следует принимать во внимание сопутствующие факторы. Например, если у больного депрессия обусловлена неизлечимым соматическим заболеванием или органическим поражением ЦНС, то ему может понадобиться длительный и даже пожизненный прием ПФТ, в течение всего срока, пока существует соматическое, органическое или иное заболевание. То же самое касается случаев, когда у больного, помимо депрессии, наличествуют и иные показания к приему ПФТ (например мигрень или хронические болевые синдромы). Также к необходимости более длительного лечения должны подталкивать наличие сопутствующих РЛ (утяжеляет и удлиняет депрессии и повышает риск рецидива), неблагоприятная социальная и семейная обстановка (по той же причине), наличие предрасполагающего к развитию депрессии хронического стресса (например, вследствие особенностей профессии больного), отягощение депрессии коморбидной зависимостью от ПАВ (чрезмерно раннее прекращение лечения может вызвать не только рецидив депрессии, но и актуализацию влечения к ПАВ). Наличие в анамнезе серьезных, не демонстративных суицидальных попыток и/или выраженная суицидальность в текущей фазе — тоже показание к более длительному лечению. Значительная тяжесть или затяжной характер текущей и/или предыдущих фаз, семейный суицидальный анамнез, семейный анамнез депрессий или БАР, особенно при наличии у родственников тенденции к тяжелому и/или затяжному течению или к лекарственной резистентности, наличие психоза (психотическая форма депрессии или депрессия в рамках ШАР, шизофрении) — также являются показаниями к более длительному лечению. При наличии в анамнезе более 2–3 депрессивных фаз при рекуррентном депрессивном расстройстве или 2–3 фаз любого знака при БАР, больному показана длительная, многолетняя, вплоть до пожизненной, профилактика НТ.

Клинический пример № 3. Псевдорезистентность как следствие недооценки тяжести депрессии, неправильного выбора АД, затягивания лечения

Больной Д. С., 31 год. Третья в жизни депрессивная фаза РДР. В первую депрессивную фазу легко и быстро вышел в ремиссию на монотерапии пароксетином в ожидаемые сроки (облегчение наступило через 2 недели, ремиссия через 2 месяца). Вторая депрессивная фаза была затяжной, длилась около года. Больной снова получил назначение пароксетина. Полной ремиссии не наступило, лишь некоторое облегчение, позволившее больному продолжать работать и социально функционировать. Лечащий врач говорил больному, что это нормально, что АД не лечат депрессию, а лишь прикрывают ее, смягчают симптомы, и что у него такая индивидуальная особенность — медленно идти к ремиссии. Спонтанная ремиссия наступила через год. При обращении с третьей депрессивной фазой больной предъявлял жалобы на сильную мучительную тоску, подавленность, вялость, апатию, отсутствие энергии, сил, мучительные давящие, сжимающие ГБ, сенестопатии типа ползания мурашек, тревогу и непоседливость, тахикардию, запоры, нежелание и невозможность ни с кем общаться, пустоту и тяжесть в голове, дереализацию и деперсонализацию («смотрю на себя со стороны и не понимаю кто я»). Лечился по 2 месяца сначала монотерапией пароксетином в дозе до 40 мг, затем монотерапией флувоксамином в дозе до 150 мг, затем эсциталопрамом в дозе до 25 (!) мг в сочетании с миртазапином 15 мг на ночь, без какого-либо эффекта.

С учетом тяжести депрессии и наличия болевого синдрома больному был назначен мощный СИОЗСН, обладающий анальгетической активностью — венлафаксин, с быстрым доведением дозы до 300 мг/сут, доза миртазапина увеличена до 30 мг на ночь с целью коррекции аппетита, сна и либидо при терапии венлафаксином. В связи с наличием у больного субпсихотических феноменов, к которым можно отнести деперсонализацию, дереализацию и сенестопатии, в терапию был введен ААП — кветиапин — с доведением дозы до 300 мг на ночь. В связи с тем, что данная депрессивная фаза у больного была уже третьей в жизни и ему, очевидно, была показана нормотимическая профилактика рецидивов, а также с учетом тенденции к затяжному течению депрессий, в терапию были введены НТ — лития карбонат 900 мг/сут. В связи с низким уровнем свободного тестостерона, выявленным в анализах крови, были назначены две инъекции Сустанона-250 с интервалом 2 недели. Начальный терапевтический эффект от лечения наступил через 2 недели, полная ремиссия — через 8 недель терапии, т.е. в ожидаемые сроки.

Разберем эту ситуацию подробнее. Первой и наиболее грубой врачебной ошибкой, допущенной в этом случае, является неназначение больному НТ во время или после второй депрессивной фазы или в начале третьей фазы, непридание значения профилактике рецидивов, и затягивание лечения второй депрессивной фазы, что, как известно, способствует хронизации депрессий и развитию резистентности. Второй грубой ошибкой была недооценка тяжести третьей депрессивной фазы, очевидно требовавшей назначения с самого

начала мощных АД класса СИОЗСН или ТЦА, невнимание к наличию у больного болевого синдрома (ГБ), диктующих выбор АД с анальгетической активностью, и бессмысленный перебор трех СИОЗС в течение приблизительно 6 месяцев. Третьей грубой ошибкой явилось невнимание к наличию у больного субпсихотических феноменов (деперсонализации, дереализации, сенестопатий), диктующих необходимость включения в терапию ААП. Четвертой грубой ошибкой было невнимание к необходимости коррекции гормонального фона.

ШАГ ТРЕТИЙ: КОМБИНИРУЕМ АД

Известно, что на лечение одним АД не реагируют примерно 20–30% больных [P.J. Cowen, 2005]. Поэтому уже в течение многих лет существует практика комбинирования различных АД. Такая тактика (одновременное назначение нескольких АД) именуется в психиатрии «политимоаналепсия».

Как это работает?

Основная цель использования комбинации АД — это стремление усилить действие неэффективного или частично эффективного препарата «работой» другого АД. Фармакологическое обоснование лечения с использованием комбинации АД состоит в том, что применение двух препаратов может вызвать более широкий спектр активности моноаминовых проводящих путей, чем каждый из них в отдельности (это и есть механизм «успешной сдвоенной работы»). Известно, что для большинства пациентов с ТРД, резистентных к монотерапии АД, активация различных медиаторных систем может являться крайне полезным шагом в достижении ремиссии [J.E. Kelsey, 2002].

Насколько это эффективно?

По мнению большинства авторов, стратегия сочетанного применения АД является эффективным методом лечения, особенно в тех случаях, когда больные имеют частичный ответ на предыдущую монотерапию АД [J.C. Nelson et al, 1998; J.E. Kelsey, 2002; M. Bares et al, 2009]. Хотя другие авторы приводят данные, согласно которым, в случае с ТРД эффективность переключения с одного класса АД на другой не имеет большей эффективности, нежели переключение на тот же класс [D. Souery et al, 2011 (b)]. К тому же Кокрэйновский мета-анализ не показал эффективность стратегии комбинации АД, по сравнению с проведенной ранее монотерапией [T. Bschor, C. Baethge, 2010 (b)]. Но, так или иначе, показания для назначения комбинации различных классов АД, а также выбор определенных представителей АД для такого комбинирования является спорным и противоречивым моментом в современной психиатрии [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006; L.M. Martín-López et al, 2011]. Отметим для себя, что одновременное применение двух АД разной химической структуры, по мнению некоторых авторов, возможно только после проведения до этого, по крайней мере, двух полноценных курсов монотерапии [В.Н. Краснов, 2002]. Дело в том, что эффективность различных ком-

бинаций АД для ТРД на сегодняшний день изучена слабо [R.W. Lam et al, 2004]. Современные работы аналитического характера показывают, что на сегодня не существует работ, показывающих связь между комбинированным применением АД и клинической и социально-демографической характеристикой пациентов [L.M. Martín-López et al, 2011]. Интересно, что эти же исследователи не обнаружили корреляции между частотой назначения нескольких АД и возрастом пациентов, количеством депрессивных эпизодов в анамнезе и суицидальными попытками. Другие же авторы заявляют о том, что сочетанное применение АД чаще происходит у пациентов с «хроническим» течением депрессии [S.S. Shergill, C.L. Katona, 1997], а также при коморбидной психической патологии [M.B. Nichol et al, 1995].

Насколько это популярно?

Информация о частоте применения данной методики на практике ограничена. По данным некоторых авторов, она варьирует от 1 до 15% из общей выборки [L.M. Martín-López et al, 2011]. По другим данным, комбинированная терапия АД является весьма популярным подходом, так как около 25% выписанных из психиатрических больниц пациентов получают более одного АД [S. Dodd et al, 2005].

Надо сказать, что в разных странах существуют свои отдельные практические рекомендации. Например, в США существует «Техасский лекарственный проект» [M.L. Crismon et al, 1999], «Альтернативное, последовательное лечение для облегчения депрессии» (STAR*D) [M. Fava et al, 2003], алгоритмы Макинтайра [R.S. McIntyre et al, 2003] и Хиршфельда [R.M. Hirschfeld et al, 2002]. В Канаде действуют «Канадские клинические рекомендации» [A. Duhoux et al, 2009], а в Испании существует целая «Исследовательская группа по сочетанию АД» [J. De la Gandara et al, 2005]. Некоторые исследователи рекомендуют комбинированную терапию АД уже в самом начале лечения для достижения быстрого положительного эффекта, особенно если речь идет именно о ТРД или если быстрый эффект нужен по социальным показаниям или вследствие объективной тяжести состояния или суицидоопасности больного [A. Besson et al, 2000].

Вариант № 1: комбинация АД из разных фармакологических групп

Из собственной практики мы можем сказать, что наиболее логично и наиболее эффективно комбинировать два АД с принципиально разными механизмами, например, венлафаксин с миртазапином (блокатором пресинаптических α_2 рецепторов) или, например, кломипрамин с пирлиндолом (селективным ОИМАО-А). Согласно литературным данным, наиболее популярные схемы выглядят так:

ТЦА/ГЦА+СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН

Рис. 3.1. Последовательное лечение (STAR'D)
[М. Добрянская, 2009]

Мнения об эффективности и безопасности совместного применения ТЦА/ГЦА и СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН неоднозначны. Есть данные о том, что лечение резистентной депрессии комбинацией ТЦА/ГЦА и СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН может быть эффективным [J.B. Weilburg, 1989; M. Fava, 1995]. С другой стороны, есть сообщения, описывающие случаи нежелательных реакций такой совместной терапии с ажитацией и эпилептическими припадками, что, по мнению авторов, связано с повышением концентрации ТЦА или ГЦА в плазме крови, так как некоторые СИОЗС и СИОЗСН являются мощными ингибиторами системы цитохрома Р-450. Поэтому такое сочетание должно проводиться либо с малыми дозами ТЦА, либо с контролем концентрации препаратов в крови и тщательным мониторингом побочных эффектов. То есть при сочетании ТЦА/ГЦА+СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН, во избежание развития побочных эффектов, при отсутствии возможности определения концентрации в крови, ТЦА или ГЦА рекомендуется назначать в низких дозах (например, 50 мг/сут амитриптилина или имипрамина). Данная комбинация широко описана в литературе, но фактически все отчеты основаны на небольших открытых исследованиях, без подключения методик ДМ [R.H. Howland, 2010]. Например, рандомизированное двойное слепое исследование показало большую эффективность комбинации флуоксетина и дезипрамина, по сравнению с монотерапией СИОЗС [J.C. Nelson et al, 2004]. Есть многочисленные исследования, показывающие, что сочетание

ТЦА/ГЦА+СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН гораздо эффективнее, нежели назначение этих АД в виде монотерапии [J.C. Nelson et al, 1991; R. Seth et al, 1992; A.J. Levitt et al, 1999]. Но по данным некоторых авторов, комбинирование ТЦА/ГЦА с СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН после безуспешного лечения препаратами обеих групп в течение 4 недель не дало положительных результатов ни в одном из вариантов [D. Souery et al, 2011 (a)].

ТЦА/ГЦА+обратимый/необратимый ИМАО

Данная комбинация известна в практике еще с 60-х годов прошлого века. Надо отметить, что этот подход недостаточно изучен контролируемыми исследованиями, но есть достаточно много практических наблюдений об эффективности именно этой комбинации при ТРД. Есть сообщения, согласно которым при лечении резистентных состояний сочетанием ТЦА и необратимых ИМАО был получен терапевтический эффект, хотя раздельное применение тех и других до этого было неэффективным. По одним данным, при грамотном назначении такой комбинации нежелательные побочные эффекты не более тяжелые, чем при назначении любого из двух препаратов в отдельности. Другие же авторы считают, что ИМАО, особенно необратимые, сочетать с ТЦА вообще нельзя из-за риска развития гипертонического криза, судорожного синдрома или делирия, серотонинового синдрома [Д. И. Малин, 2000]. Считается, что если после применения необратимых ИМАО планируется переход на ТЦА, то требуется 2–3-недельный перерыв для восстановления активности ИМАО. Однако при ТРД допускается более быстрое присоединение ТЦА после терапии ИМАО. Комбинирование ТЦА с необратимым ИМАО требует соблюдения определенных правил безопасности, а именно:

1) Можно осторожно добавлять необратимый ИМАО, начиная с малых доз, к уже развившемуся эффекту полных доз ТЦА или (что опаснее) назначать одновременно оба препарата в малых дозах, постепенно наращивая, но не рекомендуется добавлять ТЦА к уже развившемуся эффекту полных доз необратимого ИМАО.
2) Следует избегать назначения в такой комбинации имипрамина и особенно кломипрамина, как наиболее «серотонинергических» ТЦА, в наибольшей степени способных спровоцировать серотониновый синдром.
3) Следует избегать назначения в такой комбинации транилципромина.
4) Крайне опасен одновременный прием ПС.
5) Желательно избегать назначения одновременно АП.
6) Большой осторожности требует одновременное назначение с комбинацией ТЦА+необратимый ИМАО других серотонинергических агентов (лития, буспирона, антимигренозных препаратов группы триптанов, L-триптофана или 5-HTP) — любое такое воздействие способно спровоцировать серотониновый синдром.
7) Комбинирование ТЦА+необратимый ИМАО редко бывает эффективным после безуспешного назначения «серотонинового» коктейля.

8) ИМАО обычно рекомендуется назначать в два приема (утром и днем), ТЦА однократно всю суточную дозу на ночь.

Необратимый ИМАО+СИОЗС/СИОЗСН

Данная комбинация к применению в практике не рекомендуется по причине риска развития «серотонинового синдрома», который проявляется тревогой, желудочно-кишечными расстройствами, мышечным гипертонусом, тахикардией, гипертензией [Д.И. Малин, 2000].

СИОЗС+СИОЗСН/СИОЗН

Комбинация СИОЗС и СИОЗСН известна также как серотонинергическая стратегия [C. Moret, 2005]. Имеет право на существование и стратегия комбинирования «чистого» СИОЗС и «чистого» СИОЗН (например, флуоксетина и ребоксетина, или пароксетина и мапротилина). При этом значительно расширяется спектр их действия на моноаминовые проводящие пути, взаимно усиливается их действие, а сама комбинация приобретает некоторые новые свойства, которыми не обладает ни один из препаратов в отдельности (в частности, сильную анальгетическую активность, которой не обладает ни один из препаратов в отдельности).

СИОЗС/СИОЗСН+атипичный АД

Известно, что при приеме АД из группы СИОЗС или СИОЗСН возможно развитие серотонинергических побочных эффектов за счет активации 5-HT_2 и 5-HT_3 рецепторов, особенно в начале терапии. Параллельное назначение атипичных АД со свойствами блокаторов 5-HT_2 и/или 5-HT_3 рецепторов, таких как тразодон, миртазапин, миансерин, или АД со свойствами стимулятора обратного захвата 5-НТ (тианептин) может привести к сглаживанию этих побочных эффектов (тошнота, рвота, анорексия, обострение тревоги, возбуждение, ажитация, бессонница, снижение либидо, аноргазмия) [N. A. Clark, B. Alexander, 2000]. Это приводит к улучшению переносимости СИОЗС или СИОЗСН, что создает возможности для увеличения дозы СИОЗС или СИОЗСН и для повышения эффективности терапии, помимо аддитивного тимоаналептического эффекта второго АД.

В случае же комбинирования СИОЗС или СИОЗСН с препаратами, блокирующими пресинаптические тормозные α_2-адренорецепторы и отключающими патологически усиленную при депрессиях внутрисинаптическую отрицательную обратную связь (миртазапин, миансерин) терапевтический эффект не просто суммируется (как при сочетании СИОЗС или СИОЗСН с тразодоном), а многократно усиливается, и кроме того, ускоряется наступление эффекта. Связано это с тем, что при монотерапии СИОЗС или СИОЗСН увеличение концентрации 5-НТ и НА в синапсах при блокаде их обратного захвата ограничивается наличием патологической гиперчувствительности пресинаптических ауторецепторов, и эффект не наступает раньше, чем произойдет их десенситизация (даунрегуляция) под влиянием АД. В случае же блокады патологически гиперчувствительных пресинаптических α_2-адренорецепторов миртазапином или миансерином этот эффект не ограничивает выброс моно-

аминов в синапс, что резко повышает эффективность терапии СИОЗС или СИОЗСН и ускоряет наступление эффекта. Комбинация венлафаксина с миртазапином известна под названием «Калифорнийское ракетное топливо» («Californian rocket fuel»), что подчеркивает терапевтическую мощность такой комбинации.

«Серотониновый коктейль» («Serotonin cocktail»)

Такое название получила комбинация различных АД и потенцирующих агентов, теоретической основой для которой служит идея о том, что максимальное усиление серотонинергической нейротрансмиссии при помощи разных механизмов может дать эффект в случаях, резистентных к назначению более простых комбинаций. Существуют различные вариации таких комбинаций, которые мы опишем ниже.

«Делхаусовский серотониновый коктейль» («Dalhousie serotonin cocktail») [S. M. Dursun et al, 2001]:

1) ***L-триптофан*** (аминокислота-предшественник 5-НТ).
2) ***Пиндолол*** (селективный парциальный 5-HT_{1A} агонист, являющийся также ß-адреноблокатором).
3) ***Тразодон*** (ингибитор обратного захвата 5-НТ и одновременно блокатор 5-HT_2 рецепторов).

Авторы этой комбинации в открытом исследовании обнаружили у 100% пациентов (5 больных), ранее не давших терапевтического ответа на четыре разных попытки лечения АД, эффект, выразившийся в не менее чем 50% редукции симптомов депрессии по шкале Гамильтона [S.M. Dursun et al, 2001].

Описываются также и другие варианты подобных трехкомпонентных комбинаций:

«Ньюкаслский серотониновый коктейль» («Newcastle serotonin cocktail») [W.A. Barker et al, 1987]:

1) ***Фенелзин*** (необратимый неселективный ИМАО).
2) ***Литий*** (повышает чувствительность 5-НТ рецепторов и одновременно является кофактором 5-триптофан-декарбоксилазы, ключевого фермента в биосинтезе 5-НТ, и тем самым повышает его содержание в ЦНС).
3) ***L-триптофан.***

Авторы, применявшие вышеописанную комбинацию, отметили эффективность у 11 из 20 пациентов с ТРД, ранее не давших терапевтического ответа на три попытки лечения различными АД [W.A. Barker et al, 1987].

«Лондонский серотониновый коктейль» («London serotonin cocktail») [A.S. Hale et al, 1987]:

1) ***Кломипрамин*** (ТЦА с выраженным преобладанием серотонинергической активности, являющийся наиболее мощным ингибитором обратного захвата 5-НТ среди всех известных АД).
2) Литий.
3) L-триптофан.

Авторы этой комбинации описывают 7 случаев ТРД, резистентных к множественным попыткам лечения АД, в которых было получено улучшение от применения такой комбинации [A.S. Hale et al, 1987].

Существуют и более многокомпонентные комбинации, также направленные на максимальное увеличение серотонинергической нейротрансмиссии. Так, в одном сообщении описывается случай женщины с ТРД, получавшей комбинацию L-триптофана, лития, кломипрамина, кветиапина (ААП, способный усиливать серотонинергическую нейротрансмиссию через 5-HT_{1A} за счет 5-HT_2 блокады) и L-тироксина (гормона ЩЖ, повышающего чувствительность моноаминергических, в т. ч. серотонинергических, структур ЦНС) и направленной на ЭСТ, в процессе которой случился пролонгированный судорожный припадок длительностью 45 минут, после которого женщина вышла в ремиссию [J. Rucker, M. Cook, 2008].

«Дофаминовый коктейль» («Dopamine cocktail»)

Такое неформальное название получили лекарственные комбинации, основанные на предположении, что максимальное усиление дофаминергической нейротрансмиссии при помощи разных механизмов способно принести терапевтический эффект при ТРД, особенно при вяло-апатических, ангедонических депрессиях. Известны различные варианты этой стратегии, например, сочетание ПС (вызывающих выброс ДА в синаптическую щель) с ИМАО [S.S. Feinberg, 2004].

Вариант № 2: Комбинация АД одной фармакологической группы

У авторов прошлых лет нередко можно найти рекомендации сочетания двух ТЦА с разными основаниями, например, «стимулирующего» (точнее, мало седативного) имипрамина или кломипрамина утром и «седативного» амитриптилина или тримипрамина, доксепина на ночь. Однако такая практика не имеет доказательной базы и, по нашим впечатлениям, не приводит к усилению терапевтического эффекта, а лишь к суммации побочных эффектов обоих ТЦА — м-холинолитического, гипотензивного, седативного, аритмогенного, эпилептогенного. В иностранной литературе нам также встречались упоминания об одновременном назначении двух СИОЗС или СИОЗСН, но не в контексте преодоления ТРД, а исключительно в контексте того, как делать не надо, или в контексте бессмысленности такого сочетания вместо повышения дозы исходно назначенного препарата, или в контексте вызванных сочетанием опасных побочных эффектов и осложнений. Например, был описан случай пожилой женщины, которой двумя разными врачами, не знавшими о назначениях друг друга, были назначены пароксетин и сертралин. В результате у больной развился серотониновый синдром, к счастью, вовремя распознанный и купированный.

Клинический пример № 4. Успешное преодоление терапевтической резистентности за счет комбинирования двух АД разных классов

Больной А.С., 23 года, высококвалифицированный программист. Вторая в жизни депрессивная фаза РДР приобрела затяжное и резистентное течение. Отец много лет страдал БАР, совершил суицид в возрасте пациента 18 лет. Пациент переживал смерть отца очень тяжело, но к врачам не обращался. Триггером первой депрессивной фазы был разрыв с любимой девушкой в 20 лет (прошло самостоятельно через полгода), триггером второй — увольнение с работы и закрытие проекта, которому пациент «отдал три года жизни и часть своей души». До обращения к врачам — 3 месяца интенсивной алкоголизации и злоупотребления седативными средствами (валокордин, корвалол, феназепам). После обращения к психотерапевту под давлением друзей, заметивших происходящее с пациентом, получал 3 месяца пароксетин (до 60 мг/сут), затем еще 3 месяца сертралин (100 мг/сут) с алимемазином (15 мг/сут) с параллельными сеансами групповой ПТ. Эффект был минимальным и выразился в уменьшении тревожности и исчезновении интенсивных суицидальных мыслей. Однако сохранялась выраженная тоска, подавленность, вялость, апатия. Больной не мог работать и не пытался искать работу, жаловался на полную потерю интереса к жизни, к любимой работе, к компьютерам и повышению квалификации, на серьезные проблемы с памятью, тугодумие, снижение интеллекта, неспособность ни с кем общаться. Психотерапевт направил больного к психиатру, сказав, что депрессия явно не психотерапевтического уровня.

Психиатром была назначена монотерапия кломипрамином, с доведением дозы до 250 мг/сут. На этой терапии больной стал активнее, энергичнее, общительнее, начал искать работу, однако продолжал жаловаться на когнитивные проблемы (нарушения памяти, интеллектуальную заторможенность), пониженное либидо, сниженный эмоциональный фон. Было решено не менять АД, так как кломипрамин дал лучший эффект, чем все предыдущие АД, и больной опасался его потерять. Поэтому была предпринята попытка комбинирования кломипрамина (250 мг/сут) с миртазапином (30 мг/сут), однако больной отказался от миртазапина из-за выраженной седации. Тогда больному осторожно, с учетом возможных рисков серотонинового синдрома, был добавлен пирлиндол с доведением дозы до 400 мг/сут. В результате такой комбинации была достигнута полная клиническая ремиссия, у больного нормализовался эмоциональный фон, улучшилась память, вернулись прежние интеллектуальные способности. Пациент устроился на работу, эффективно справляется с ней.

Прежде чем переходить к разделу «потенцирующих агентов», вспомним еще несколько классических методик, которые достаточно активно применялись в отечественной психиатрической школе.

Методика одномоментной отмены психотропных препаратов

Еще в середине прошлого века клиницисты отмечали, что резкая отмена ПФТ нередко приводит к улучшению психического состояния. Метод хорошо известен отечественным психиатрам. Метод одномоментной отмены психотропных препаратов был разработан в 1974 году [Д.И. Малин, Н.В. Костицын, 1993]. Вспомним его основные положения [Г.Я. Авруцкий, А.А. Недува, 1981].

Методика одномоментной отмены

Считается, что одномоментное прекращение психотропного действия является мощным биологическим фактором, вызывающим быструю перестройку функционирования адаптивных мозговых систем лимбического круга. Выражением этих процессов, проявляющихся как бы по типу «rebound-эффекта» («эффект отдачи»), может быть своеобразное редуцирующее психопатологическую симптоматику действие. Терапевтическое влияние одномоментной отмены характеризуется определенным своеобразием. В большинстве случаев положительная динамика психического состояния с практически полным исчезновением всей симптоматики определяются уже в течение первых 2–3 дней после отмены. На 4–5-й день после отмены препаратов на фоне полного исчезновения психопатологической симптоматики и появления критического отношения к болезни развивается гипоманиакальное, а иногда и маниакальное состояние, которое обычно исчезает спонтанно на 9–12-й день после отмены без дополнительных назначений. Лишь при затягивании маниакального состояния требуется медикаментозная коррекция (литием, небольшими дозами АП или АЛ). Иногда параллельно отмечается значительное возрастание терапевтической эффективности АД, применение которого до отмены было безуспешным. Терапевтическая эффективность метода, так же как и вероятность синдрома отмены, не связана с длительностью заболевания, возрастом больных и до некоторой степени определяется характером предшествующей терапии.

Показания к методике

Метод показан как для обрыва затяжных резистентных состояний у больных с приступообразным течением болезни, так и при лечении острых состояний, когда в процессе терапии появляются признаки адаптации к психофармакологическим препаратам с тенденцией к переходу к затяжному подострому состоянию. Показано, что методика одномоментной отмены психотропных препаратов не всегда оказывается эффективной [Д.И. Малин, Н.В. Костицын, 1993]. Поэтому, с целью повышения эффективности, на практике формировались схемы совместного применения данной методики с пиротерапией, диуретиками и ПА.

Техника проведения

Перед одномоментной отменой проводится курс насыщения АД в сочетании с корректорами. За 15–20 дней до отмены дозы получаемых больными препаратов наращиваются до сравнительно высоких, максимально переноси-

мых данным больным и иногда даже превышающих максимальные рекомендованные в инструкции дозы: имипрамин до 300–450 мг, амитриптилин до 250–400 мг, венлафаксин до 300–450 мг, дулоксетин до 120–240 мг и т.д. АД назначаются внутрь, в/м и в/в, предпочтительнее парентеральное введение. НТ, в особенности препараты лития, отменять при проведении метода резкой отмены ***не следует***, так как имеются данные, что после перерыва в приеме лития его эффективность при повторном назначении может снизиться и даже исчезнуть (впрочем, есть и данные, опровергающие это). Пока неизвестно, относится ли это также и к другим НТ, и если относится, то в какой степени, но до получения более надежных данных по этому вопросу отменять НТ при проведении метода резкой отмены мы не рекомендуем. При резистентных состояниях или при нестойком эффекте можно провести серию одномоментных отмен, повторить их 3–5 раз. Если после этого не удается получить достаточно стойкую ремиссию, то дальнейшее применение метода одномоментной отмены психотропных препаратов нецелесообразно. Б.Д. Цыганков (1979) предложил так называемую форсированную одномоментную отмену в сочетании с диуретиками. При этом способе лечения в первый день отмены психотропных препаратов больным внутривенно капельно вводят один из диуретиков или их комбинацию в следующих дозах: фуросемид 40 мг, маннитол в дозе 1 г/кг массы тела. Указанная терапия проводится в течение 10 дней. Такая модификация одномоментной отмены психотропных средств в сочетании с диуретиками резко повышает лечебные возможности данного метода, позволяя добиться обрыва затяжного приступа даже в тех случаях, когда обычная отмена была безуспешной.

Показано, что ПА повышает эффективность процедуры одномоментной отмены психотропных препаратов [Д.И. Малин, Н.В. Костицын, 1993], с другой стороны — сама отмена усиливает терапевтический эффект ПА. Авторы отмечают, что при такой сочетанной методике уменьшается выраженность экстрапирамидных расстройств и сомато-вегетативные нарушения, связанные с развитием «синдрома отмены».

Некоторыми авторами описана методика «тройного блока», сущность которой заключается в проведении водной нагрузки (3–5 литров) полисахаридов и солевых растворов (соотношение 2:1) с одновременной гепаринизацией (10–15 тыс. ед/сут) под контролем свертывающей системы крови. Параллельно в/в вводятся АЛ и/или АП по титрационному методу с широким варьированием дозировок [А.Л. Катков, 1990].

Побочные эффекты

При одномоментной отмене психотропных препаратов развивается своеобразный соматоневрологический симптомокомплекс, получивший название синдрома отмены: различные нарушения сна, соматовегетативные и неврологические расстройства, может появиться тошнота, рвота, анорексия, потливость, экстрапирамидные расстройства в виде некоторого повышения мышечного тонуса, усиления тремора, акатизии. Указанные проявления наиболее выражены на 3–4 день отмены и редуцируются к 6–7 дню. Более выра-

женные и стойкие проявления синдрома отмены наблюдаются обычно у лиц с органической недостаточностью центральной нервной системы. В этих случаях одномоментная отмена требует «терапии прикрытия»: назначения ноотропов (пирацетам, пиридитол, аминалон) и дезинтоксикационной терапии.

Клинический пример № 5. Эффект резкой отмены

Больной А. С., 22 лет, по образованию экономист, страдает РДР с 17 лет. Дважды госпитализировался, неоднократно лечился различными АД амбулаторно, с 19 лет постоянно принимает препараты лития. Последняя депрессивная фаза длительностью более года, при этом были последовательно сменены 4 АД (пароксетин 40 мг с феназепамом 2 мг, эсциталопрам 20 мг с алимемазином 15 мг, дулоксетин до 120 мг с кветиапином 100 мг на ночь, затем амитриптилин до 300 мг с арипипразолом 15 мг). На момент обращения за помощью принимал амитриптилин 300 мг/сут, арипипразол 15 мг/сут, лития карбонат 900 мг/сут, предъявлял жалобы на непреходящую слабость, вялость, апатию, умеренно сниженное настроение, отсутствие желания работать и что-либо делать по дому, говорил, что из всех перепробованных за год АД лучше всего себя чувствует на амитриптилине, но не все симптомы ушли. Кроме того, больной жаловался на выраженные побочные эффекты амитриптилина и арипипразола — непроходящие запоры, сонливость, тремор рук, периодически возникающую акатизию.

После обследования и исключения возможных эндокринных и соматических причин резистентности было принято решение испробовать метод резкой отмены, исходя из того, что дальнейшая интенсификация терапии с добавлением новых потенцирующих агентов затруднена из-за выраженных побочных эффектов принимаемых препаратов, а резкая отмена может способствовать восстановлению чувствительности рецепторов и снижению доз АД при возобновлении терапии.

Больному была разъяснена суть метода, его возможные побочные эффекты и осложнения, включая возможное обострение депрессии и суицидальных мыслей, после чего была проведена резкая одномоментная отмена амитриптилина и арипипразола (литий не отменялся). Отмена амитриптилина сопровождалась у данного больного бессонницей и выраженным холинергическим ребаундом (потливостью, тошнотой, поносом, колебаниями Ад от 90/60 до 150/100 мм рт столба в течение дня без видимых причин), но вместе с тем резким улучшением психического состояния больного, вплоть до легкой эйфории и ускорения темпа речи, давших основание предполагать возможность развития гипомании. Тем не менее, такое состояние купировалось самостоятельно после 5-го дня отмены, и у больного наступила ремиссия. После окончания периода отмены больной отказался от дальнейшего приема АД, мотивируя наступлением ремиссии и нежеланием пить лекарства, «от которых больше побочек, чем пользы». Ремиссия на фоне приема лития и рекомендованного больному после отказа от АД ламотриджина поддерживается в настоящее время более года.

Клинический пример № 6. Эффект резкой отмены и последующего возобновления терапии

Больная Т. Г., 36 лет, страдает РДР в течение последних 12 лет. Периодически принимала различные АД и АП по назначению врача. От профилактического приема НТ больная отказывалась по причине нежелания «быть зависимой от таблеток» и уверенности в том, что с каждой отдельной депрессивной фазой она в состоянии справиться либо самостоятельно, либо при помощи лекарств, а также по причине того, что предшествующие депрессивные фазы не были тяжелыми и больная считала, что побочные эффекты НТ не оправдывают их постоянный прием для профилактики фаз. Однако последняя депрессия у больной оказалась неожиданно тяжелой и привела к полной потере трудоспособности, увольнению с работы и неспособности выполнять обязанности по воспитанию детей. На момент обращения за помощью больная около полугода не работала, предъявляла жалобы на выраженную тоску, подавленность, слезливость, апатию, ангедонию, потерю интереса к жизни, чувство безысходности. На момент обращения больная принимала венлафаксин 450 мг/сут (что больше максимальной по инструкции дозы 375 мг/сут), миртазапин 30 мг/сут, кветиапин 200 мг/сут, тиаприд 200 мг/сут, баклофен 75 мг/сут, индометацин в свечах (последние 3 препарата были назначены неврологом по поводу жалоб на боли в спине). Предъявляла жалобы на практически полное отсутствие аппетита и либидо с момента начала приема венлафаксина.

С учетом превышения максимальных рекомендованных инструкцией доз АД и наличия выраженных побочных эффектов, было принято решение о нецелесообразности дальнейшей интенсификации терапии путем добавления новых потенцирующих агентов и о необходимости одномоментной резкой отмены и последующего возобновления терапии. После объяснения больной сущности метода и его возможных рисков и побочных эффектов все принимаемые больной препараты, кроме индометацина, были одномоментно отменены, а индометацин, обладающий способностью ингибировать 5-триптофандекарбоксилазу и иногда давать депрессии, заменен на диклофенак. Отмену больная переносила крайне тяжело, жаловалась на ГБ, тошноту, парестезии, понос, бессонницу, ощущение пульсации в голове. Психическое состояние больной по миновании острых явлений синдрома отмены не изменилось (не стало ни лучше, ни хуже). После 3 недель отмены венлафаксин был резко возобновлен с 300 мг/сут, кветиапин с 200 мг/сут, добавлен лития карбонат 900 мг/сут и прегабалин 300 мг/сут. Возобновление приема венлафаксина сопровождалось однократной рвотой и выраженными вегетативными явлениями (потливость, тахикардия), что было расценено как признак повышения чувствительности серотониновых и адренергических рецепторов больной после отмены. После 2 недель лечения, несмотря на то, что принимаемые препараты были практически теми же, а доза венлафаксина была даже ниже исходной, больная дала хороший терапевтический ответ, а на 4-й неделе вышла в ремиссию. В настоящее время ремиссия около 2 лет поддерживается приемом лития и ламотриджина, болевой спинальный синдром, связанный с остеохондрозом поясничного отдела, контролируется приемом прегабалина на ночь.

Методика «зигзага»

Методика зигзага состоит в кратковременном (на несколько дней) резком повышении дозы АД до максимальной или супрамаксимальной, то есть до той дозы, которую больной не мог бы переносить при длительном приеме (например, 450–750 мг венлафаксина или 180–240 мг дулоксетина, или 300–450 мг амитриптилина или кломипрамина, 90–120 мг миртазапина и т.п.) и последующем снижении до обычных доз. В некоторых случаях это позволяет купировать резистентность. При этом наибольший эффект наблюдается, когда методика резкой отмены или методика зигзага проводится с АД, затрагивающими большое количество разных нейрохимических систем, например с ТЦА, менее выражен эффект в случае с СИОЗСН и еще менее с СИОЗС. Часто на практике данную методику комбинируют с методом резкой отмены, по следующей схеме — методика зигзага, затем резкая отмена.

ШАГ ЧЕТВЕРТЫЙ: МЕНЯЕМ АНТИДЕПРЕССАНТ

В отдельных случаях ни адекватная доза, ни длительность проводимой терапии, ни исключение коморбидного фона могут не дать удовлетворительной эффективности от применения определенного АД. Переключение на альтернативный АД — хорошо известная практика, рекомендуемая для пациентов, которые показали минимальный ответ (или не показали его вообще) на предыдущий АД (или пациенты имели на него выраженные побочные эффекты) назначенного в адекватной дозе и выдержанный по длительности терапии [R.H. Howland, 2010]. При отечественном подходе [С.Н. Мосолов, 2005], считается, что при отсутствии какого бы ни было терапевтического эффекта в течение 3–4 недель необходимо переходить к другому АД, желательно иной химической структуры и иного механизма действия. Зарубежная же стратегия при неэффективности к АД предусматривает увеличение длительности лечения тем же препаратом еще на 2–4 неделе [M.E. Thase, 1987]. Поэтому возникает вопрос: на какой АД переводить пациента при неэффективном лечении — того же или другого класса? Хорошо известно, что некоторые депрессивные состояния хуже реагируют на терапию АД одних групп при хорошем терапевтическом ответе на представители других групп. Поэтому логичное решение — заменить один АД на другой — напрашивается само собой, к тому же клинически доказано, что замена АД одной группы на АД другой группы при ТРД может приносить пользу почти в 50% случаев [Г.Э. Мазо, 2004; P.J. Cowen, 1998]. Попробуем разобраться, что нам может дать замена АД и как это сделать наиболее рационально. Отталкиваемся от того, АД какой группы изначально был назначен (ведь подходы в практике весьма разнятся). Напомним, что для лечения ТРД чаще используют ТЦА, СИОЗСН и ИМАО, а в последнюю очередь прибегают к СИОЗС [A. Little, 2009].

Если первым был назначен ТЦА

Согласно отечественному алгоритму лечения ТРД [С.Н. Мосолов, 2005], препаратом выбора в лечении ТРД должны быть именно ТЦА широкого

спектра действия (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин). Тщательно собранный мета-анализ, вовлекающий более чем 100 испытаний и 10 000 пациентов, показал, что ТЦА более эффективны, чем СИОЗС, для стационарных больных [I.M. Anderson, 2000]. Однако по нашему мнению, первыми назначать ТЦА (при отсутствии особых показаний к ним, например, тяжелая суицидоопасная депрессия с нонкомплайенсом к пероральному приему и необходимостью парентерального введения АД) — подход неверный, который приведет к развитию выраженных побочных эффектов, нонкомплайенса и негативного отношения к лечению. Да и менять один ТЦА на другой, при неэффективности первого, смысла нет. К тому же, согласно некоторым источникам [Э.Б. Дубницкая, 1998], клиническая эффективность ТЦА далеко не абсолютна, в связи с тем, что около $^1/_3$ пациентов обнаруживает явления терапевтической резистентности к препаратам этой группы уже после первого назначения. Но, так или иначе, если изначально были назначены АД из группы ТЦА, то менять их логично на АД из группы СИОЗСН (то есть попробовать заменить один сильный АД на другой схожий по силе терапевтического эффекта). Но есть данные [С.Н. Мосолов, 2005; M.E. Thase et al, 1995], о том, что замена ТЦА на другую группу — СИОЗС дает улучшение в 30–50% случаев (считается, что структура СИОЗС более разнообразна).

Если первым был назначен СИОЗС

АД, относящиеся к группе СИОЗС, в силу различия своей структуры в отношении нейротрансмиттерных систем могут быть взаимозаменяемы, то есть после неудачной терапии одного из препаратов СИОЗС не исключена успешная попытка использования другого препарата из этой же группы. Есть данные, показывающие, что переключение с одного СИОЗС на другой приводит к успеху в 51% случаев [R.T. Joffe et al, 1996]. Есть еще несколько исследований, когда продемонстрировано успешное переключение с одного СИОЗС (при неэффективности первого) на другой, но большинство этих исследований являются пилотными и требуют подтверждений более строгих РКИ [W.A. Brown, W. Harrison, 1992; C.A. Zarate et al, 1996; M.E. Thase et al, 1997]. В случае отсутствия эффекта и после испробования второго СИОЗС, есть смысл переключиться на СИОЗСН. Правда, не исключено, что замена на третий СИОЗС может в конечном счете привести к долгожданному терапевтическому эффекту, но практика показывает, что зачастую это ненужная потеря времени, хоть и при минимизации побочных эффектов для пациента. Поэтому на практике врачи, сталкивающиеся с ТРД, нередко следуют более агрессивной тактике, а именно, после однократного выявления неэффективности первичного назначения СИОЗС, назначают не другой СИОЗС, а сразу более мощный АД — СИОЗСН или ТЦА.

Если первым был назначен ИМАО

ИМАО в качестве АД первого выбора назначают очень редко. Причиной тому является большое количество побочных эффектов, необходимость специальной диеты, а также то, что эти АД менее активны, чем ТЦА, в терапии

классических меланхолических депрессий [G.I. Papakostas et al, 2008]. Но все же если изначально был назначен мощный неселективный ИМАО, то после его неудачи логично пробовать сравнимые по мощности СИОЗСН или ТЦА, а не более слабые СИОЗС. Если же первоначально назначенные ТЦА и СИОЗСН оба оказались неэффективными, то можно перейти на терапию ИМАО. Показана эффективность препаратов этой группы при ТРД, особенно в случае атипичных, вяло-апатических и заторможенных депрессий, и в случаях сочетания ТРД с СТР, СДВГ и БП [B.H. Guze, 1987; J.D. Amsterdam, 1989]. В настоящее время в России не доступно большинство ИМАО.

Если первым был назначен СИОЗСН

В том случае, если первоначальный СИОЗСН не помог — можно назначать другой СИОЗСН (перекрестной резистентности между ними обычно нет, как и между СИОЗС), или же можно назначать ТЦА, если изначально был назначен СИОЗСН, а не более слабый СИОЗС.

Какие же сложности могут возникать при тактике смены АД? Замена одного АД на другой зачастую может приводить к определенным трудностям, что может негативно отразиться на общем состоянии больного. Например, заменить первый (изначальный) АД бывает не так просто в связи с тем, что у больного на фоне ранее проводимой терапии частичная депрессивная симптоматика могла и редуцироваться, а в результате отмены терапии накопленные лечебные эффекты могут быть утрачены. В случае быстрой отмены АД возможно развитие синдрома отмены, при постепенном же снижении дозы АД весь процесс замены может занять слишком много времени. Исходя из сказанного, P.J. Cowen (1998) рекомендует уже в самом начале терапии к первому АД добавить еще одно лекарственное средство в надежде добиться дополнительного или даже синергического действия.

ГЛАВА 4. ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ШАГ ПЯТЫЙ)

Потенцирующими агентами называют фармакологические агенты, обладающие либо способностью потенцировать (усиливать) действие АД при совместном с ними назначении, либо влиянием на те или иные (в том числе «немоноаминовые») звенья предполагаемого патогенеза депрессивных состояний, либо обладающие собственным антидепрессивным эффектом, но не относимые при этом к АД. За рубежом стратегия комбинирования АД с такими агентами получила название «augmentation» («аугментация» или «стратегия усиления»). Комбинирование АД с теми или иными потенцирующими агентами обычно рассматривается клиницистами как следующий шаг при выявленной неэффективности или неполном эффекте от последовательной монотерапии 2–3 различными АД (в рамках тактики смены АД) и/или от комбинации 2–3 АД разных классов (в рамках тактики комбинирования АД). Однако в некоторых случаях тактика потенцирования АД может быть применена на более ранних этапах (раньше комбинирования 2 АД или смены АД), если к этому имеются клинические показания (например, при выявленной биполярности течения заболевания НТ должны являться основой терапии, и назначение НТ в качестве основы терапии с того момента, как выявлено, что заболевание относится к биполярному спектру, более разумно, более оправдано и с большей вероятностью принесет успех, чем комбинирование или замена АД; то же можно сказать и о назначении ААП при наличии психотической симптоматики или кетоконазола при выраженной гиперкортизолемии, гормонов ЩЖ при выявлении субклинического гипотиреоза или ИАПФ при сопутствующей АГ, или целекоксиба при сопутствующем болевом синдроме).

Интерес к данной стратегии начал формироваться в середине 80-х годов прошлого века [J. Gotto, M.H. Rapaport, 2005]. В то время уже выявилась достаточно серьезная проблема резистентности многих больных к ТЦА, ГЦА и ИМАО. Тогда клиницисты стали вводить в практику одни из первых известных потенцирующих агентов — гормоны ЩЖ и препараты лития. Но вскоре, в связи с появлением новых групп АД — СИОЗС, СИОЗСН и атипичных АД, которые лучше переносились и имели меньше побочных эффектов по сравнению с ТЦА и ИМАО, что позволяло в случае необходимости значительно превышать максимальные рекомендованные производителем дозы АД, а также позволило частично сгладить остроту проблемы устойчивости к АД в связи с расширением их выбора и дало возможность комбинировать до 2–3 АД без нежелательных последствий, интерес к потенцирующим агентам несколько угас. Однако по истечении 15 лет применения СИОЗС, СИОЗСН и атипичных АД стало очевидно, что и эти АД далеко не универсальны, и что расширение списка доступных АД не позволяет полностью решить проблему резистентности к имеющимся АД, а их чередование и даже комбинирование и превышение максимальных рекомендованных доз не всегда позволяет достичь ремиссии у конкретного пациента. Так, полной ремиссии на фоне применения АД групп СИОЗС и СИОЗСН удавалось достигать только в 35% случаев [M. Thase, 2003]. Это привело к возобновлению интереса к потенци-

рующим агентам с различными, в том числе и в особенности немоноаминовыми, механизмами действия. Со временем появились данные, что за патогенез аффективных расстройств отвечают сразу много нейромедиаторных систем, в том числе немоноаминовых (нейростероидные, эндорфиновые, эндоканнабиноидные, простагландиновые, нейрокининовые и др.), что послужило теоретической основой для успешного испытания и клинического применения многих новых потенцирующих агентов и значительно расширило доступный врачам-практикам терапевтический арсенал при лечении ТРД, а также пролило свет на возможные причины ограниченности и неполноты терапевтического эффекта АД, большинство из которых воздействуют напрямую лишь на моноаминергические системы. Появились новые фармакологические агенты как среди психотропных средств (ААП, модафинил и др.), так и среди препаратов, изначально не позиционировавшихся как психотропные, но впоследствии обнаруживших клинически значимую психотропную активность (апрепитант, пиндолол, ИАПФ и др.), что открыло возможности для формирования новых терапевтических стратегий преодоления резистентности. В данном разделе мы постарались собрать воедино информацию как об основных, так и о второстепенных фармакологических агентах, обладающих способностью потенцировать (усиливать) действие АД либо влиять на те или иные звенья предполагаемого патогенеза депрессий, либо обладающие собственной антидепрессивной активностью.

Следует отметить, что не все препараты из этого раздела «равноценны» по степени доказательности — для некоторых существует большая и солидная доказательная база (например, литий или гормоны ЩЖ), такие препараты соответствуют уровням доказательности А и В, для других — длительный опыт эмпирического применения или значительное число небольших РКИ или открытых исследований (ПС, антиглюкокортикоидные агенты), третьи же пока остаются во многом экспериментальными препаратами или препаратами «терапии отчаяния» (апрепитант, набилон) и по ним существуют лишь единичные статьи и обобщения случаев или единичные небольшие исследования, либо даже только экспертные мнения и гипотезы о их возможной эффективности. При выборе потенцирующего агента следует учитывать как известные клинические предикторы возможной эффективности именно этого агента (например, биполярное течение заболевания для лития или выраженная тревожность для АЛ), так и соотношение «риск/польза» от добавления конкретного агента с учетом спектра его побочных эффектов, токсичности, потенциальной эффективности и безопасности, а также уровень доказательности, существующий для него на данный момент. Также следует помнить о том, что некоторые препараты в России недоступны и упоминание о них в этой монографии может представлять в большей степени теоретический интерес, а не руководство к действию для практических врачей. В первую очередь при ТРД на этапе добавления потенцирующего агента стоит рекомендовать препараты с уровнем доказательности А или В с учетом возможных предикторов эффективности их назначения и оценки соотношения «риск/польза» от добавления данного агента, спектра его побочных эффектов и их приемлемости для конкретного пациента и др.

НОРМОТИМИКИ (НТ)

НТ называют разнородную по механизмам действия и по химическому строению группу психотропных препаратов, общим свойством которых является способность стабилизировать настроение у больных с БАР, РДР, ШАР, а также предотвращать или смягчать и укорачивать фазы аффективных расстройств, тормозить развитие «быстрого цикла». К данной группе относят препараты лития, ПЭП, блокаторы кальциевых каналов, гормоны ЩЖ и ААП. Однако два последних подкласса НТ будут рассмотрены нами не в данном разделе, а в других, согласно предложенной нами классификации (гормоны ЩЖ — в разделе, посвященном гормонам и их антагонистам, а ААП — в разделе, посвященном дофаминергическим агонистам и антагонистам). Важным дополнительным свойством многих НТ является их способность уменьшать суточные колебания настроения (в том числе выраженность утренних или вечерних ухудшений, характерных для классических депрессий), а также способность уменьшать раздражительность, импульсивность, агрессивность больных, причем не только с аффективными расстройствами. Некоторые НТ обладают специфическим антисуицидальным действием (показано, что больные, получающие препараты лития, реже страдают от суицидальных мыслей и реже совершают суицидальные попытки, чем больные, получающие другие НТ) [B. Müller-Oerlinghausen, U. Lewitzka, 2010], что особенно важно в контексте ТРД, так как больные с ТРД чаще, чем нерезистентные депрессивные больные, решаются на суицидальные попытки ввиду длительности, тяжести и труднокурабельности заболевания. Некоторые другие НТ обладают дополнительными свойствами, делающими их полезными при наличии той или иной коморбидной патологии (например, вальпроаты обладают противотревожным действием и эффективны при паническом расстройстве, а также в профилактике мигрени; прегабалин эффективен при ГТР и СТР, нимодипин эффективен при нарушениях мозгового кровообращения и т.д.). Эти особенности следует учитывать при выборе конкретного НТ у конкретного больного, в соответствии с нозологической формой его депрессии, данными ЭЭГ (которые могут обусловить предпочтение ПЭП перед литием при наличии определенных нарушений на ЭЭГ), выраженностью суицидальных мыслей и тенденций, наличием той или иной коморбидной патологии.

Препараты лития

В международных руководствах лечение ТРД с помощью дополнительного назначения лития считают стратегией первой линии. Изначально литий использовался для купирования маниакальных расстройств, в дальнейшем у него был обнаружен антидепрессивный эффект, в том числе в качестве потенцирующего агента к АД при лечении депрессивных расстройств [C. Moret, 2005]. Так, еще в начале 1980-х годов был описан эффект потенцирования литием АД группы ТЦА при лечении ТРД [C. Dé Montigny et al, 1981]. Позже стало известно, что добавление лития повышает терапевтическую эффективность АД и других групп — ИМАО и СИОЗС [A. Ontiveros et al, 1991].

Существует несколько гипотез, пытающихся объяснить эффективность солей лития. Изначально предполагалось, что добавление лития приводит к сенсибилизации 5-НТ рецепторов и одновременно к увеличению биосинтеза 5-НТ [M. Bauer et al, 2003], да и сегодня считается, что литий оказывает как быстрые, так и долговременные эффекты на высвобождение 5-НТ и НА нервными окончаниями. Кроме этого, выявлено существенное влияние лития на гипоталамо-гипофизарно-адренокор-тикальную систему, от чего, по всей видимости, зависит эффект — отмечено увеличение продукции кортизола и АКТГ у нонреспондеров и уменьшение у респондеров [J. Rybakowski et al, 1999]. Современные данные предполагают, что литий имеет вторичное действие на рецепторные механизмы головного мозга [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Считается, что это происходит за счет влияния на различные системы нейромедиаторов, что приводит к нейропластическим изменениям, связанным со стабилизацией настроения [R.H. Lenox, C.G. Hahn, 2000]. Еще одной гипотезой является способность лития влиять на истощение запасов миоинозитола [Дж. Арана, Дж. Розенбаум, 2004]. Также есть данные, что литий участвует в экспрессии некоторых генов, участвующих в патофизиологии БАР [C. Moret, 2005].

По данным разных авторов, приблизительно 30–65% пациентов с ТРД отвечают на назначение лития в течение 2–6 недель терапии [M. Fava, 1995; M. Bauer, 2003]. Существуют несколько объемных мета-анализов, демонстрирующих эффективность лития при ТРД. Литий показал свою эффективность в качестве потенцирующего агента при ТРД в более чем в 30 открытых и 10 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [M. Bauer, 2010]. Есть исследования, доказывающие, что добавление лития к ТЦА и СИОЗС приводило к положительным результатам в 60% случаев [A. Ontiveros et al, 1991]. Однако есть и данные, что стратегия потенцирования СИОЗС литием не столь эффективна и не столь распространена, а вот стратегия добавления солей лития к ТЦА более популярна и может оказывать более выраженный эффект [Дж. Арана, Дж. Розенбаум, 2004; M. Fava et al, 1994; 2002]. По наблюдениям некоторых авторов, потенцирование при помощи лития не было особенно эффективно при добавлении к СИОЗС и СИОЗСН [C.L. Katona, 1995; M. Fava et al, 1994; 2002]. Если более детально говорить о литии в качестве потенцирующего агента, то добавление лития к кломипрамину в дозе 150 мг/сут давало ремиссию в 3 раза чаще по сравнению с монотерапией кломипрамином в той же дозе [D. Januel et al, 2003], а добавление лития к циталопраму [P. Baumann et al, 1996], а также к флуоксетину [C.L. Katona et al, 1995] показало более 50% эффективность при ТРД по сравнению с плацебо.

Рекомендации относительно терапевтических доз лития при ТРД различны. Так, P.J. Cowen (1998) предлагает начинать терапию с низких доз, например, 200–400 мг в сутки, особенно если пациенты принимают серотонинергические АД, к примеру, СИОЗС или ИМАО, а в дальнейшем дозу лития следует повышать на 200 мг в неделю. Дж. Арана и Дж. Розенбаум (2004) рекомендуют начинать лечение литием в более высоких дозах: с 300–450 мг 2–3 раза в день. В то же время большинство исследований рекомендует дозу лития в

900 мг, разделенную на 3 суточных дозы, с последующим титрованием к уровню лития в плазме 0,5–1 ммоль/л [P. Hicks, 2010]. При терапевтической сывороточной концентрации реакция пациента должна наблюдаться в срок около 2 недель. Несмотря на то, что в некоторых случаях клиническое улучшение у резистентных пациентов было отмечено уже в течение 48 часов после начала терапии [C. de Montigny, 1994], некоторые авторы отмечают, напротив, что ответ на литий происходит весьма отсроченно, только после 3 недель терапии и даже позже, причем это сильно зависит от дозы лития [G. Stein, M. Bernadt, 1993]. Концентрация лития в плазме крови, необходимая для получения антидепрессивного эффекта у пациентов с ТРД точно пока не установлена, но, как правило, адекватными считаются концентрации 0,5–0,8 ммоль/л.

В случае получения положительного эффекта от комбинации «литий+АД» поддерживающую терапию рекомендуют проводить как минимум в течение 6–12 месяцев [M. Bauer, 2000; J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Есть данные, что литий дает гораздо худшие результаты при лечении у тех пациентов, которые до этого многократно и неэффективно лечились различными комбинациями АД (только с 12,5 до 15,9%), что подчеркивает важность и необходимость раннего профилактического назначения лития [A.A. Nierenberg, 2003; 2006].

Проводить терапию комбинацией АД с солями лития нужно осторожно, так как повышение дозировки может привести к развитию таких нейротоксических реакций, как атаксия, ажитация и мышечные подергивания. Также частыми нежелательными эффектами лития являются полиурия, сонливость, головокружение. Мониторирование концентрации лития в плазме должно проводиться и из соображений безопасности, так как при концентрации выше 1,2 ммоль/л возможны проявления токсичности и необходимо снижение дозы лития.

Противоэпилептические препараты (ПЭП)

ПЭП — это препараты, основным свойством которых является противосудорожное действие. Они в основном применяются для лечения эпилепсии. Но многие из них обладают также и НТ активностью, и их достаточно часто используют также и в качестве НТ. Например, вальпроаты, карбамазепин и ламотриджин одобрены FDA для лечения БАР. ПЭП в целом, как класс, как правило, имеют более выраженное антиманиакальное действие, чем антидепрессивное. Однако из этого правила есть одно исключение — считается, что ламотриджин обладает выраженными антидепрессивными свойствами и почти не обладает антиманиакальными. С этого ПЭП и начнем.

1) ***Ламотриджин***. Напомним, что одним из возможных патогенетических путей развития депрессивных расстройств является цитотоксическое действие глутамата на ЦНС [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Известно, что ламотриджин снижает выброс глутамата, чем может быть объяснен его антидепрессивный эффект. Есть исследования, демонстрирующие, что назначение данного ПЭП в дозах 100–200 мг/сут

в дополнение к СИОЗС (флуоксетин) приводит к 84% эффективности у больных с ТРД [L. Barbosa et al, 2003]. Другие работы продемонстрировали терапевтический эффект от 62 до 76% в средней дозе 113 мг/сут в качестве потенцирующего агента к АД [J.G. Barbee, N.J. Jamhour, 2002; F.L. Rocha et al, 2003; R.L. Gutierrez et al, 2005]. Правда, авторами были отмечены следующие побочные эффекты: утомляемость, ГБ, головокружение, тошнота и недомогание. Свою эффективность ламотриджин доказал в терапии ТРД в рамках БАР в средней терапевтической дозе 200 мг/сут [V. Sharma, 2008], причем эффект был отмечен как при монотерапии, так и при комбинации с другими препаратами, в том числе кветиапином [Y.M. Ahn, 2011]. В нескольких исследованиях добавление ламотриджина оказалось эффективным для лечения ТРД также и в рамках РДР (а не только в рамках БАР) [J.G. Barbee, N.J. Jamhour, 2002; A. Gabriel, 2006]. Так, ламотриджин в дозе 100-300 мг/сут был эффективен при ТРД, устойчивой к пароксетину [C. Normann et al, 2002] или к флуоксетину [L. Barbosa et al, 2003]. При этом эффект добавления ламотриджина был выше, чем эффект добавления солей лития [F. Schindler, 2007; M. Ivcovic, 2009]. Тем не менее некоторые авторы высказывают сомнения в эффективности ламотриджина при ТРД в рамках РДР, считая его эффективным только при БАР [S.P. Thomas, 2010]. Ламотриджин также бывает эффективным при некоторых коморбидных тревожных расстройствах, при мигрени, нейропатических болях, невралгиях.

2) ***Карбамазепин и окскарбазепин***. Эти ПЭП имеют трициклическое химическое строение, подобно АД из группы ТЦА. Этим объясняется значительный антидепрессивный эффект карбамазепина и окскарбазепина при депрессивной фазе в рамках РДР [Z.J. Zhang et al, 2008]. В частности, показана эффективность карбамазепина и окскарбазепина в качестве потенцирующего агента при ТРД [K. Otani et al, 1997]. Некоторые авторы подчеркивают, что при более тяжелой депрессии терапевтический ответ на карбамазепин или окскарбазепин хуже, чем при более легких формах [J.K. Rybakowski, 1999]. Результаты нескольких небольших контролируемых исследований по карбамазепину и по окскарбазепину носят пока что предварительный характер из-за малого объема выборки. Считается, что потенцирование данными ПЭП может увеличить побочные эффекты АД (седация, увеличение веса), и, в некоторых случаях, требует контроля концентрации его в плазме [A.F. Carvalho, 2007]. По другим данным, карбамазепин или окскарбазепин при комбинации с АД хорошо переносятся и эффективны при лечении ТРД [D.E. Dietrich, H. M. Emrich, 1998]. Есть исследования, показывающие, что ранее неэффективный венлафаксин дает гораздо лучший эффект при добавлении к нему карбамазепина или окскарбазепина [E. Ciusani et al, 2004]. Весьма большим ограничением в использовании карбамазепина является его способность вызывать индукцию цитохрома Р-450, приводящую к уменьшению плазменных

концентраций других препаратов, и его гепатотоксичность. Окскарбазепин в данном случае имеет то преимущество, что в гораздо меньшей степени индуцирует ферменты системы цитохрома Р-450, намного меньше снижает концентрации других препаратов (в частности АД и АП) в плазме, а также обладает значительно меньшей гепатотоксичностью и не образует в печени токсичного метаболита карбамазепин-10, 11-эпоксида, обуславливающего такие побочные эффекты карбамазепина, как тошнота, атаксия, сонливость, седация, диплопия и запоры. Оба препарата эффективны также при нейропатических болях, невралгии тройничного нерва.

3) ***Прегабалин***. Есть опыт применения прегабалина в качестве потенцирующего агента при БДР [C.U. Pae, 2009]. Показана эффективность данного ПЭП в качестве потенцирующего агента АД при лечении посттравматического стрессового расстройства, при этом прегабалин не давал побочных эффектов [C.U. Pae, 2009]. Однако данный препарат не показал надежной НТ активности и не может быть рекомендован в качестве единственного НТ или препарата первой линии у больных с БАР. Вместе с тем важным положительным свойством прегабалина является его выраженная анксиолитическая активность и эффективность при ряде коморбидных тревожных расстройств (ГТР, СТР и возможно ПР), а также наличие у него сильной анальгетической активности, что важно при лечении депрессий с сопутствующими болевыми синдромами.
4) ***Габапентин***. Описана эффективность габапентина при купировании резистентной инсомнии на фоне БАР, что привело и к уменьшению депрессивной симптоматики в дальнейшем [T. Egashira et al, 2011]. Имеются предварительные данные о положительном эффекте данного ПЭП при потенцировании антидепрессивной терапии при легких и умеренных депрессиях на фоне БАР [P.W. Wang et al, 2002]. Есть опыт применения габапентина при БАР в случаях резистентности к стандартным НТ. Авторы отметили хорошую переносимость препарата, а также положительный эффект при коррекции коморбидного фона, а именно ПАт, СТР и алкогольной зависимости [G. Perugi et al, 2002]. Есть данные об эффективности габапентина в качестве потенцирующего агента при лечении резистентной депрессивной фазы в рамках РДР [S. Yasmin et al, 2001]. Однако данный препарат, как и более новый препарат той же группы прегабалин, не показал надежной НТ активности и не может быть рекомендован в качестве единственного НТ или препарата первой линии у больных с БАР. Вместе с тем важным положительным свойством габапентина, так же, как и прегабалина, является его выраженная анксиолитическая активность и его эффективность при ряде коморбидных тревожных расстройств (ГТР, СТР и возможно ПР), а также наличие у него сильной анальгетической активности, что важно при лечении депрессий с сопутствующими болевыми синдромами.

5) ***Топирамат***. Топирамат в дозе 100–200 мг/сут показал в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ возможную эффективность в качестве потенцирующего агента при неэффективных ранее СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам), по сравнению с плацебо при лечении ТРД [A. Mowla, E. Kardeh, 2011]. Эффективность топирамата была продемонстрирована при лечении БАР, при резистентности к другим НТ (литий, карабамазепин или вальпроаты) [E. Vieta et al, 2003]. Однако данных пока мало, чтобы с уверенностью рекомендовать топирамат в качестве НТ или потенцирующего агента к АД, а в одном крупном РКИ топирамат в качестве НТ провалился (не показал большей эффективности по сравнению с плацебо). Есть также сообщения о его возможной депрессогенности. Следует также принимать во внимание значительное неблагоприятное влияние топирамата на когнитивные функции. Все это не позволяет нам рекомендовать топирамат в качестве препарата первой линии среди НТ. В то же время у топирамата есть и некоторые положительные свойства, например, способность снижать массу тела и аппетит больных (что важно для лечения больных с избыточной массой тела, ожирением, компульсивным перееданием), способность уменьшать влечение к алкоголю и количество эпизодов потребления алкоголя, эффективность при ОКР и ПТСР, при мигрени.
6) ***Леветирацетам***. Есть предварительные данные об эффективности данного ПЭП при резистентных формах БАР, в дозе 500–3000 мг/сут [R.M. Post et al, 2005]. Однако данных пока мало и они противоречивы, что не позволяет рекомендовать леветирацетам в качестве препарата первой линии. Имеются также сведения и о его возможной депрессогенности. В то же время положительным свойством леветирацетама является наличие у него выраженной анксиолитической активности и его возможная эффективность при различных тревожных расстройствах (ГТР, СТР, ПР), хотя данных об этом пока также мало.
7) ***Вальпроаты***. Согласно проведенному мета-анализу, вальпроаты эффективны при купировании депрессивной симптоматики на фоне БАР и хорошо переносятся [L.A. Smith et al, 2010]. В сравнительном исследовании, выполненном китайскими учеными [Y. Fang, 2011] сообщается о достижении ремиссии у 48,7% пациентов при ТРД, принимавших пароксетин в дозе 20 мг/сут и вальпроаты 600 мг/сут. Вальпроаты также эффективны в терапии тревожных расстройств, в особенности ГТР и ПР, в меньшей степени СТР. Высокоэффективны вальпроаты и в терапии смешанных состояний и быстрого цикла при БАР. Вместе с тем, имеются и данные о том, что вальпроаты неэффективны в терапии депрессивных расстройств как самостоятельные АД или как потенциаторы АД (не отличаются по эффективности от плацебо), хотя и обладают профилактической НТ активностью. Наличие таких данных не позволяет нам рекомендовать вальпроаты в качестве препаратов первой линии терапии для потенцирования АД, при наличии других

препаратов из группы НТ с более надежной доказательной базой как потенциаторов АД (ламотриджин, карбамазепин/окскар-базепин), за исключением случаев, когда целью назначения вальпроатов являлось не купирование текущей депрессии или потенцирование АД, а купирование сопутствующей тревожной симптоматики (ГТР, ПР, СТР) или предотвращение инверсии фазы в манию, гипоманию или развития быстрого цикла при БАР, или длительная НТ профилактика.

8) ***Зонисамид***. Есть единичные сообщения о применении зонисамида при потенцировании нормотимической терапии БАР [C.F. Baldassano et al, 2004].
9) ***Тиагабин***. Известно, что тиагабин, являясь селективным ингибитором обратного захвата ГАМК, может обладать антидепрессивным эффектом [L.L. Carpenter et al, 2006]. Так, исследования на животных продемонстрировали антидепрессивную эффективность тиагабина [J. Pistovcakova et al, 2008]. Есть работы, показывающие эффективность данного ПЭП при купировании аффективных нарушений на фоне БАР, но эти данные еще требуют дальнейших исследований с более высоким уровнем доказательности [A.H. Young et al, 2006]. Показана эффективность тиагабина при лечении депрессии с тревогой [L.L. Carpenter et al, 2006]. Описана серия случаев, демонстрирующая возможную эффективность данного ПЭП при лечении резистентного БАР [T. Suppes et al, 2002].
10) ***Вигабатрин***. Антидепрессивная эффективность данного ПЭП была продемонстрирована на животных [E. Russo et al, 2011].

Блокаторы кальциевых каналов

В конце 80-х годов прошлого века появились первые сообщения о возможности использования блокаторов кальциевых каналов в качестве НТ [Л.В. Снедкова, 1996]. Было продемонстрировано, что блокаторы кальциевых каналов имеют положительный эффект при лечении БАР, особенно при быстром цикле (быстром чередовании маний и депрессий) [P.D. Garg et al, 1998; N.A. Levy, P.G. Janicak, 2000].

1) ***Верапамил***. Верапамил положительно зарекомендовал себя при лечении БАР с быстроциклическим течением (для клиницистов это достаточно резистентная и «неудобная» форма заболевания) [C. Barrios et al, 2001]. Положительные качества верапамила отмечают и на этапе поддерживающей терапии БАР в сочетании с назначением магния [A.J. Giannini et al, 2000]. Продемонстрирована эффективность верапамила и при лечении депрессивной фазы в рамках БАР [R.F. Deicken, 1990], несмотря на то, что есть данные о том, что сам верапамил может провоцировать депрессию [H.A. Lewis, N.M. Bacher, 1984]. В другом исследовании наблюдался 21 пациент с аффективными и шизоаффективными психозами, которые получали лечение верапамилом в дозе 20–60 мг/сут [Л.В. Снедкова, 1996]. Отчетливое профилактическое действие наблюдалось более чем в 76% случаев. Есть гипотеза, что

эффект верапамила при ТРД связан с блокадой Р-гликопротеина в ГЭБ [G. Clarke, 2009], что приводит к увеличению концентрации препаратов антидепрессивного действия в головном мозге.

2) ***Нимодипин***. Показана эффективность нимодипина у больных с сосудистой депрессией, в качестве потенцирующего агента к флуоксетину, что привело к становлению более качественной ремиссии [F.E. Taragano et al, 2005].

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ АНТАГОНИСТЫ И АГОНИСТЫ

Дофаминергические антагонисты, или антипсихотики (АП)

Известно, что определенным антидепрессивным эффектом обладают многие типичные АП и ААП. АД+ААП — один из самых часто назначаемых видов комбинированной терапии, и встречается примерно у 20% психически больных [Ю.В. Быков, 2009]. При комбинированном назначении клинические проявления действия каждой группы препаратов отличаются от описываемых при монотерапии каждого препарата в отдельности. Это происходит из-за фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Важность механизма взаимодействия АД и АП объясняется способностью некоторых из них блокировать активность микросомальных ферментов печени (Р-450) (особенно у СИОЗС — пароксетин, флуоксетин). На этапе распределения АД и АП могут взаимодействовать на стадии связывания с белками [М.П. Андрусенко, М.А. Морозова, 2000]. Показано, что при комбинированном назначении ТЦА с АП из группы фенотиазинов может наблюдаться повышение концентрации как тех, так и других. Известно, что комбинация ТЦА с ААП к значительному изменению фармакокинетических показателей не приводит, а вот при комбинации СИОЗС с АП отмечается повышение концентрации и понижение клиренса АП. Нельзя забывать о том, что АП могут усугублять целый ряд депрессивных симптомов (моторная заторможенность, снижение энергии, ангедония). Наиболее обоснованна комбинация АД+АП при психотических депрессиях — около 70% эффекта. Эффективность в данном случае выше, чем при монотерапии как АП, так и ТЦА [М.П. Андрусенко, М.А. Морозова, 2000].

Также нельзя забывать, что более чем в 50% случаев БАР именно депрессивная фаза знаменует манифестацию заболевания. Так, ТЦА провоцируют инверсию фазы в 11–38% случаев [Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов, 2003]. Этот риск значимо снижается при комбинировании АД с некоторыми ААП, обладающими нормотимической и антиманиакальной активностью.

Несмотря на это, монотерапия ТРД при помощи ААП имеет невысокую эффективность — в среднем около 20–30% [Ю.В. Быков, 2009]. Но чем же объясняется действие ААП в качестве потенцирующих агентов к АД? Рассмотрим основные теории.

1) Известно, что малые дозы некоторых АП (например, флупентиксола или сульпирида) сильнее блокируют «тормозные» пресинаптические ауторецепторы D_2, чем постсинаптические D_2, за счет этого происхо-

дит усиление высвобождения ДА в синапс и усиление дофаминергической нейротрансмиссии [P. Seeman, 2002].

2) Многие ААП (оланзапин, кветиапин, клозапин) гораздо сильнее блокируют 5-HT_2 рецепторы, чем D_2 рецепторы. А блокада 5-HT_2 рецепторов приводит к реципрокному повышению уровня ДА в определенных зонах мозга, в частности в нигростриарной системе, в лимбической системе и в префронтальной коре [R.B. Mailman, V. Murthy, 2010]. Как результат — во-первых, меньшие проявления ЭПС, а во вторых — у ААП может проявляться антидепрессивный эффект (в отличие от типичных АП) и положительное влияние на эмоционально-волевую и когнитивную сферу, на негативную, дефицитарную симптоматику у больных шизофренией.
3) Арипипразол отличается от всех других ААП тем, что он является D_2-агонистом/антагонистом, и при низких концентрациях ДА он, работая как агонист, замещает его недостаток, а при высоких концентрациях ДА он работает как антагонист [J.D. Urban et al, 2007]. В результате он может оказывать антидепрессивное действие за счет прямой стимуляции D_2 рецепторов в тех зонах, где ДА при депрессиях дефицит — прежде всего в ventral tegmental area (зоне удовольствия), подобно тому, как могут оказывать антидепрессивное действие прамипексол или леводопа у определенных категорий больных.
4) Некоторые АП (и типичные и атипичные) обладают прямым влиянием на обратный захват моноаминов, подобно АД. Например, зипрасидон, некоторые АП трициклического строения, имеющие «правильные» углы в молекуле — хлорпротиксен, флупентиксол, клозапин, левомепромазин и алимемазин, тиоридазин. Данные препараты работают не только как АП, но еще и как «ТЦА-подобные» АД [P. Seeman, 2002].

Типичные АП

Использование типичных АП в качестве потенцирующих агентов при ТРД является ограниченным [Г.Э. Мазо, М.В. Иванов, 2007]. Это связано с частым развитием ЭПС и с нередкой депресогенностью собственно типичных АП. И все же в старых советских или российских источниках (написанных до широкого распространения ААП) можно найти сведения о том, что добавление перфеназина или трифлуоперазина показано при психотических депрессиях с идеями самообвинения [М.В. Коркина с соавт., 1995]. Однако в настоящее время есть основания предпочитать в подобных случаях назначение ААП из числа утвержденных FDA для потенцирования АД (кветиапин, оланзапин, арипипразол). Есть также положительные данные об потенцировании трифлуоперазином АД из группы СИОЗС, хотя трифлуоперазин в данном случае не должен являться препаратом первой линии [М.В. Иванов, Г.Э. Мазо, 2007]. В старых советских источниках также приводятся данные, что левомепромазин может оказывать антидепрессивный эффект при депрессиях с возбуждением, тревогой и ажитацией, а трифлуоперазин при депрессиях, сопровождающихся или обусловленных галлюцинаторно-бредовыми рас-

стройствами [Г.Я. Авруцкий с соавт., 1974]. Опять-таки с современных позиций в обоих случаях более показаны ААП, в первую очередь из числа обладающих наиболее строго доказанной способностью потенцировать АД (кветиапин, оланзапин, арипипразол).

Атипичные антипсихотики (ААП)

Показано, что многие ААП, такие как рисперидон [R.B. Ostroff, J.C. Nelson, 1999], оланзапин [R.C. Shelton, 2001], кветиапин [D.E. Adson, 2004], арипипразол [G.I. Papakostas et al, 2005] и зипрасидон [G.I. Papakostas, 2004 (a)] могут быть эффективными средствами повышения эффективности АД у пациентов с БДР, резистентных к СИОЗС. Так, метаанализ проведенный в 2004 году и охватывающий 76 исследований ААП (оланзапин, рисперидон, кветиапин и зипрасидон) в качестве потенцирующих агентов при ТРД, показал общий уровень ответа в 65%. Что касается побочных эффектов, то увеличение веса было чаще всего связано с приемом оланзапина, тошнота и беспокойство — с приемом рисперидона, а седативный эффект связывался с приемом кветиапина и зипрасидона [J.G. Barbee et al, 2004 (b)]. Надо сказать, что применение ААП в качестве потенцирующих агентов АД при лечении ТРД возможно и без проявления психотической симптоматики [W.V. Bobo, R.C. Shelton, 2009].

Теперь поговорим о каждом препарате в отдельности.

1) ***Оланзапин***. Наиболее частая комбинация АД и ААП, встречающаяся в научных работах — это «флуоксетин+оланзапин». К тому же именно она одобрена FDA при лечении БАР [W.V. Bobo, R.C. Shelton, 2009]. Потенцирование этим ААП флуоксетина была эффективной и в лечении ТРД, в дозе 5–20 мг/сут [R.C. Shelton et al, 2001; S.A. Corya et al, 2002]. Авторы предположили, что возможный эффект может быть связан с «фармакодинамической синергией», что приводит к увеличению выхода НА и ДА, по сравнению с монотерапией флуоксетином [M.H. Trivedi, 2003].
2) ***Рисперидон и палиперидон***. Есть данные, что рисперидон и его активный метаболит палиперидон обладают самостоятельными антидепрессивными свойствами [Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов, 2003]. Метаанализ (1966–2010 годы) 5 клинических испытаний рисперидона и палиперидона при резистентных формах БДР показал его эффективность и безопасность в качестве потенцирующего агента в дозе 0,25–2,0 мг/сут [R.K. Owenby et al, 2011]. Показано, что антагонизм рисперидона и палиперидона к 5-HT_2 рецепторам в 100 раз больше, чем к D_2 рецепторам, что повышает антидепрессивный эффект СИОЗС [M.H. Trivedi, 2003]. В 2 исследованиях [M.W. Viner et al, 2003; R.B. Ostroff, J.C. Nelson, 1999], показана эффективность рисперидона в дозе 0,5–1 мг/сут или палиперидона 1,5–3 мг/сут в качестве потенцирующего агента к СИОЗС. Авторы отметили эффективное купирование таких симптомов, как суицидальные мысли, половая дисфункция, беспокойство и инсомнические нарушения. При этом эффективность сохраня-

лась в течение 12 месяцев. Кроме этого, есть исследования, показывающие, что добавление малых доз рисперидона или палиперидона к флувоксамину привело к 76% достижению ремиссии, по сравнению с 20–30% при монотерапии флувоксамином [S. Hirose, C.R. Jr. Ashby, 2002]. Спектр психотропной активности рисперидона и палиперидона распространяется и на аффективные нарушения. В последние годы рисперидон и палиперидон используют при терапии маниакальной фазы БАР. В одном исследовании показана эффективность рисперидона или палиперидона в сочетании с ТЦА при депрессиях непсихотического уровня, наблюдающихся в рамках БАР [И.Ю. Дороженок, М.Б. Никишева, 2002]. Вместе с тем, следует помнить, что рисперидон и палиперидон среди всех ААП обладают наибольшей собственной депрессогенностью, наибольшей способностью вызывать ЭПС и акатизию и в наибольшей мере повышают уровень пролактина в крови, даже сильнее типичных АП (что само по себе может усугублять депрессию), и что среди всех ААП именно рисперидон и палиперидон наиболее близки к типичным АП по своим фармакологическим свойствам и спектру действия. Также следует помнить, что рисперидон и палиперидон не показали профилактической нормотимической активности в длительных исследованиях при БАР (в отличие от оланзапина, кветиапина и арипипразола). Поэтому эти препараты не следует использовать в качестве ААП первой линии при потенцировании АД и при лечении ТРД, психотической формы депрессии, депрессий в рамках БАР. Следует предпочесть им в качестве ААП первой линии один из препаратов, утвержденных FDA для этой цели (оланзапин, кветиапин либо арипипразол).

3) ***Зипрасидон***. Данных по этому препарату в качестве потенцирующего агента пока не много и они носят пока предварительный характер. В единичных исследованиях зипрасидон был признан эффективным в потенцировании СИОЗС [G.I. Papakostas et al, 2004 (a)].
4) ***Арипипразол***. Добавление арипипразола в дозе 2,5–10 мг/сут в качестве потенцирующего агента помогло добиться ремиссии в течение 2 недель, по сравнению с монотерапией АД [J.S. Simon, C.B. Nemeroff, 2005]. Арипипразол одобрен FDA для лечения БДР и БАР и для потенцирования АД. Есть многочисленные исследования, показывающие вспомогательную антидепрессивную активность данного ААП при лечении депрессий [J.C. Nelson et al, 2008]. Эффективность арипипразола показана и при ТРД, после неудачных попыток лечения больных различными АД [J.G. Barbee et al, 2004 (a)]. Арипипразол разрешен к медикаментозному применению в России, в качестве дополнительного средства к АД в терапии БДР. Эффективность этого препарата при купировании аффективных нарушений была показана при лечении шизофрении, БАР и ТРД. Препарат не оказывает влияния на уровень пролактина в плазме крови и может даже снизить его ниже исходного

(за счет частичной D2 агонистической активности), к тому же приводит к улучшению сексуальной функции [Е.Г. Костюкова, 2010].

5) ***Кветиапин***. Кветиапин совсем недавно привлек свое внимание в качестве потенцирующего агента при лечении депрессии в рамках БАР и РДР [B.T. Baune, 2008]. Этот препарат утвержден FDA для потенцирования АД и лечения БАР и РДР (включая как депрессивные фазы, так и купирование маниакальных фаз, и длительную нормотимическую профилактику). Есть исследования, которые позволяют предположить возможность использования кветиапина даже в качестве монотерапии ТРД [Г.Э. Мазо, 2009]. В целом кветиапин является, по-видимому, наиболее хорошо переносимым ААП у больных с аффективной патологией (так, оланзапин чаще кветиапина вызывает клинически значимую прибавку массы, акатизию, нарушения углеводного обмена вплоть до развития СД 2 типа, а арипипразол часто вызывает тревожность, бессонницу, акатизию, вегетативную неустойчивость, тошноту, снижение аппетита, что кветиапину не свойственно). Наиболее серьезными проблемами, связанными с кветиапином, является сонливость и седация, ортостатическая гипотензия. В целом имеющиеся данные о переносимости разных ААП больными с аффективной патологией позволяют в настоящее время рекомендовать именно кветиапин в качестве потенцирующего агента первой линии при ТРД, из всей группы ААП.

Дофаминергические агонисты (дофаминостимуляторы)

Применение дофаминостимулирующих препаратов в терапии ТРД известно с 70-х годов прошлого века и основано на дофаминергической гипотезе аффективных нарушений [A.A. Nierenberg et al, 1998]. Известно, что АД оказывают прямое или косвенное воздействие на дофаминергическую систему. Роль дофаминергической системы в сложном каскаде патофизиологии депрессии давно привлекает внимание исследователей [P.S. D'Aquila et al, 2000]. Есть предположение, что при длительном применении АД чувствительность ДА рецепторов постепенно снижается, что может служить одной из причин терапевтической резистентности и потери эффективности АД [С.Н. Мосолов, 1995]. Есть исследования, демонстрирующие снижение уровня гомованилиновой кислоты (метаболита ДА) у больных с депрессивными расстройствами [N. Clausius et al, 2009]. Выделяют патофизиологическое сходство между БП и депрессией, да и на практике клиницисты в некоторых случаях путают ТРД и начальные проявления БП, особенно у пожилых пациентов [B. Amann et al, 1999]. Нельзя забывать, что БП может впервые проявиться в виде депрессии, и наоборот — при длительной безуспешной терапии ТРД это может оказаться в действительности БП [M. Kuniyoshi et al, 1989]. Хотя большинство этих данных базируются на открытых исследованиях, современные исследования, основанные на РКИ, также поддерживают концепцию, что оптимизация уровня ДА, как и других моноаминов, играет важную роль в лечении пациентов с ТРД [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006].

Тактика медикаментозного стимулирования дофаминовой системы с целью антидепрессивного эффекта в нашей стране получила название ДАСТ. Считается, что положительный клинический эффект дофаминовых АД (бупропион) и другой дофаминергической терапии (L-дофа, бромокриптин, перголид, прамипексол) выявляется при резистентных к ТЦА и СИОЗС состояниях. Действие ДАСТ развивается достаточно быстро, в течение нескольких недель и преимущественно у больных с вяло-апатическими, анергическими, ангедоническими и заторможенными формами резистентных депрессий. Поговорим о каждом представителе этой группы более подробно.

1) ***L-дофа***. L-дофа является предшественником ДА. При ТРД применяется в дозе до 3,5–4 г/сут, курс терапии длится около месяца. Могут отмечаться побочные эффекты в виде тошноты, снижения Ад, головной боли и бессонницы. Есть данные об эффективности комбинации L-дофа+ИМАО при купировании депрессивной симптоматики у пациентки с БП [B. Amann et al, 1999].
2) ***Амантадин***. Данный препарат изначально использовался в терапии гриппа, а затем стал использоваться при БП и рассеянном склерозе. Учитывая, что амантадин воздействует на дофаминергическую, норадренергическую и серотонинергическую системы, а также действует на уровне NMDA рецепторов, этот препарат также рассматривается как агент, обладающий самостоятельным антидепрессивным эффектом [T.J. Huber et al, 1999]. Антидепрессивная эффективность амантадина показана в исследованиях на животных и на человеке. Исследователи предположили, что эффекты амантадина на систему NMDA и моноаминовые рецепторы могут быть полезны не только при лечении депрессивных расстройств вообще, но и конкретно при терапии ТРД [R. Stryjer et al, 2003]. Так, авторы описывают 8 пациентов с ТРД, которые получали 300 мг/сут амантадина в течение 4 недель с положительным эффектом. В качестве побочных эффектов исследователи отмечали у пациентов сухость во рту и седацию. Так же показана эффективность амантадина в качестве потенцирующего агента к имипрамину при резистентных депрессивных фазах в рамках РДР в дозе 150 мг 2 раза в день в течение 6 недель. Амантадин не влиял на концентрацию в плазме имипрамина, что говорит об отсутствии клинически значимых фармакокинетических взаимодействий между этими препаратами [Z. Rogóz et al, 2007].
3) ***Перголид***. Этот препарат также рассматривался в качестве потенцирующего агента АД [J.A. Mattes, 1997; T. Izumi et al, 2000]. Однако данные об эффективности перголида в качестве потенцирующего агента неоднозначные. Например, эффект назначения перголида в дозе от 0,05 до 2 мг/сут по сравнению с плацебо был отслежен у 8 пациентов с ТРД, получающих параллельно АД [J.A. Mattes, 1997]. Однако эти авторы не отметили положительного эффекта от добавления данного препарата. К тому же побочные эффекты, связанные с тошнотой и ГБ способствовали значительному отсеву пациентов в рамках иссле-

дования. Другие исследователи [T. Izumi et al, 2000; A. Bouckoms, L. Mangini, 1993] назначали перголид от 0,15 до 2 мг/сут в качестве потенцирующего агента АД. В данном исследовании до 40–55% пациентов давали «значительное улучшение» по ходу терапии, а 30% — не дали никаких клинических результатов. В качестве побочных эффектов сообщалось о возникновении тошноты и повышенной тревожности.

4) ***Бромокриптин***. Антидепрессивный эффект у бромокриптина известен давно [N. Clausius et al, 2009]. На практике были попытки применить бромокриптин в качестве потенцирующего агента к ТЦА и ГЦА [T. Inoue et al, 1996]. Есть описание случая об успешном назначении бромокриптина в дозе 2,5–5,0 мг/сут при ТРД в качестве потенцирующего агента к имипрамину, после неудачных попыток терапии пациентки трийодтиронином, литием и ЭСТ [T. Wada et al, 2001].
5) ***Прамипексол***. Механизм антидепрессивного эффекта данного препарата пока неясен [L. Mah et al, 2011], но по одной из гипотез, считается, что положительное действие прамипексола на симптомы депрессии может быть связано с усилением активности мезолимбической системы [О.С. Левин с соавт., 2010]. Этими же авторами отмечен значительный антидепрессивный эффект данного препарата при лечении БП. Есть данные, демонстрирующие эффективность прамипексола по сравнению с плацебо в качестве потенцирующего агента при лечении депрессивных фаз в рамках РДР и БАР [C.B. Aiken, 2007]. Этот препарат достаточно часто можно встретить в статьях, посвященных терапевтической тактике при ТРД. Суммируя имеющиеся данные, можно сказать, что эффективность и безопасность прамипексола при терапии ТРД весьма долгосрочна и хорошо доказана [P. Cassano et al, 2004; J. Sporn et al, 2000]. Есть сообщения об эффективном лечении ТРД при применении прамипексола в малых дозах 0,5–0,75 мг/сут [F. Akdeniz et al, 2009]. По другим сообщениям, данный препарат проявляет надежный антидепрессивный эффект в сроки до 12 недель от начала терапии [J.F. Goldberg et al, 2004].
6) ***Ропинирол***. Эффективность ропинирола в качестве АД, показана на фоне и других агонистов дофамина [N. Clausius et al, 2009]. Есть РКИ демонстрирующие антидепрессивную эффективность данного препарата у больных с синдромом беспокойных ног [H. Benes et al, 2011]. Были попытки использовать ропинирол в качестве потенцирующего агента при борьбе с ТРД [K. Mihara et al, 2010]. Так ропинирол назначенный в суточной дозе 0,25–1,25 мг в качестве потенцирующего агента к ТЦА и СИОЗС в течение 16 недель показал хорошую эффективность, что привело к снижению дозы АД [P. Cassano et al, 2005]. Кроме того ропинирол положительно зарекомендовал себя в качестве корректора сексуальной дисфункции при назначении АД [J.J. 3rd Worthington et al, 2002].

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (ПС)

Эти препараты усиливают пресинаптическое высвобождение ДА и НА, а также обладают прямой дофаминергической либо норадренергической активностью. Некоторые ПС (амфетамин, метамфетамин) также обладают свойствами слабых ИМАО (сами при этом практически не разрушаясь МАО) и слабых ингибиторов обратного захвата моноаминов, что дополнительно усиливает их эффект на моноаминергическую нейропередачу. Известно, что еще до появления современных АД, ПС достаточно успешно использовались для лечения депрессии [S.L. Satel, J.C. Nelson, 1989]. Сегодня считается, что ПС, благодаря своему значительному влиянию на дофаминергическую нейротрансмиссию, на которую обычные АД почти не влияют, могут быть эффективны в качестве потенцирующих агентов почти для всех групп АД: ТЦА, ИМАО, СИОЗС и СИОЗСН [A.L. Stoll et al, 1999]. Объяснение эффекта ПС в качестве потенцирующих агентов лежит также и в их фармакокинетическом взаимодействии с АД (при добавлении некоторых ПС, особенно метилфенидата, происходит повышение концентрации АД в крови). Также ПС благодаря своему дофаминергическому и норадренергическому действию способны купировать такие отрицательные побочные эффекты АД, как усталость, сонливость, вялость, апатия, половая дисфункция [R.H. Howland, 2010]. К сожалению, для ПС нет крупномасштабных РКИ, доказывающих их эффективность в качестве потенцирующих агентов ни к одному классу АД [M.T. Berlim, M.G. Turecki, 2007 (c)]. Однако ПС могут быть эффективны для лечения органической депрессии и у соматически ослабленных пациентов, например, в США ПС одобрены FDA для лечения дефицита внимания, нарколепсии и коррекции дневной сонливости [R.H. Howland, 2010].

ПС имеют быстрое начало действия (терапевтический эффект развивается уже в течение 48 часов). Для данной группы характерно отсутствие серьезных побочных эффектов [M.T. Berlim, M.G. Turecki, 2007 (c)]. Одним из важных недостатков при использовании ПС является их относительно короткий период полувыведения, особенно у метилфенидата [M. Bourin et al, 1995]. При этом они повышают т.н. «executive performance», способность больных к выполнению трудовых задач. Это позволяет использовать их для социально-трудовой реабилитации больных с депрессиями уже на ранних этапах лечения, предотвращая возможную потерю работы больным в ожидании эффекта АД. Нужно помнить, что назначение ПС противопоказано при перенесенном ОИМ, ХСН, желудочковых аритмиях и гипертиреозе [M.T. Berlim, M.G. Turecki, 2007 (c)].

Некоторые авторы рассматривают назначение ПС как показанное у пациентов с любым генезом депрессивного расстройства [J.C. Huffman, T.A. Stern, 2004]. Считается, что ПС наиболее эффективны у больных с вялоапатическими, сонливыми, заторможенными, ангедоническими, а также атипичными депрессиями (протекающими с гиперсомнией, повышенным аппетитом и прибавкой массы тела, в противоположность классическим депрессиям, протекающим с инсомническими нарушениями, снижением аппетита и потерей массы тела). Описана эффективность ПС при резистентных формах

меланхолической депрессивной фазы в рамках БАР [G. Parker, H. Brotchie, 2010]. ПС также с успехом используются при лечении постинсультной депрессии. Положительно зарекомендовали себя ПС и при лечении депрессий, сопровождающих онкологическую патологию [J.C. Huffman, T.A. Stern, 2004]. В современной практике данная группа препаратов часто используется и для того, чтобы купировать депрессию у пожилых пациентов [S.E. Hardy, 2009]. Известно, что у пожилых пациентов часто преобладает апатия, вялость, утомляемость, слабость, и в этом случае даже небольшие дозы ПС нередко оказывают гораздо лучший эффект, нежели различные АД. Однако, назначая ПС у данного контингента пациентов, необходимо соблюдать осторожность, так как для пожилых пациентов очень нежелательны такие проявления действия ПС, как тахикардия, гипертензия, задержка мочеиспускания, повышение внутриглазного давления.

Важно отметить, что в настоящее время препараты этой группы не зарегистрированы в России, и их применение для российских специалистов может представлять главным образом теоретический интерес. Но все же поговорим о наиболее популярных ПС при лечении депрессивных расстройств за рубежом.

1) ***Модафинил****. Один из наиболее популярных и современных ПС в качестве потенцирующего агента при лечении депрессий. Считается, что данный ПС имеет гораздо меньший риск развития привыкания и пристрастия по сравнению с амфетамином, метамфетамином и метилфенидатом. Показана его эффективность в качестве потенцирующего агента в сочетании с флуоксетином, по сравнению с плацебо [R. Abolfazli et al, 2011]. Помимо этого, добавление модафинила к СИОЗС убирает чрезмерную дневную сонливость и вялость, слабость, ангедонию, апатию и сексуальную дисфункцию, частые побочные эффекты этой группы АД [N. Konuk et al, 2006; B.W. Dunlop et al, 2007]. Также показана эффективность и безопасность модафинила в качестве корректора побочных эффектов при приеме ИМАО. Так, назначение модафинила в дозе 100–400 мг/сут привело к купированию таких побочных эффектов ИМАО, как дневная вялость, слабость, утомляемость, апатия и ангедония, что привело к лучшей переносимости АД и увеличению процента достигнутых полных ремиссий на 43% [N.A. Rasmussen et al, 2005]. Интересно отметить, что были попытки применить модафинил не только в качестве потенцирующего агента и корректора побочных эффектов, но и в виде монотерапии, в качестве «чистого АД», что также приводило к успешному купированию депрессивной симптоматики [C.S. Price, F.B. Taylor, 2005]. Также модафинил положительно зарекомендовал себя при лечении депрессивных расстройств, вызванных лечением интерферонами (на фоне гепатита С, онкологических заболеваний) [C.L. Raison et al, 2005]. Известно, что интерфероны часто вызывают слабость, утомляемость, вя-

* Звездочкой отмечены препараты, которые не зарегистрированы в РФ.

лость, апатию, анорексию, что может являться терапевтической мишенью для назначения ПС. Помимо этого, назначение модафинила обосновано у ВИЧ-инфицированных пациентов для борьбы с астеническими и депрессивными расстройствами [J.G. Rabkin et al, 2004 (a)]. Показана эффективность модафинила и при депрессивной фазе в рамках БАР. Здесь данный препарат положительно зарекомендовал себя в качестве корректора сонливости на фоне приема АД и НТ [R.C. Shelton, R. Reddy, 2008]. Эффективность модафинила в купировании депрессивной симптоматики при БАР в дозе 100-200 мг/сут подтверждена РКИ [M.A. Frye et al, 2007]. Есть исследования, демонстрирующие, что назначение модафинила в контексте БАР является более безопасной альтернативой АД, что модафинил редко приводит к переходу в манию или гипоманию или к провокации быстрого цикла [S. Nasr et al, 2007; R.S. El-Mallakh et al, 2010]. Парадоксально, но факт — есть даже сообщения об успешных попытках лечения маниакальных состояний с помощью модафинила [P. Schoenknecht et al, 2010]. Немаловажно отметить, что модафинил имеет низкий наркогенный потенциал по сравнению с другими ПС, что снижает риск привыкания и пристрастия к данному препарату [M.A. Menza et al, 2000].

2) ***Сиднокарб***. Есть данные, что сиднокарб повышает эффективность отдельных ТЦА, особенно при ТРД, протекающих с ипохондрией и двигательной заторможенностью [Э. Б. Арушанян, 2002].
3) ***Пемолин****. Этот ПС был эффективен в качестве потенцирующего агента при назначении ИМАО [J. Fawcett et al, 1991], а также при потенцировании флуоксетина в 4 резистентных случаях [A. Metz, R.I. Shader. 1991]. В другом сообщении описывается 50-летняя женщина с ТРД, у которой при помощи данного ПС (40 мг/сут) удалось купировать депрессивное состояние после безуспешных до этого попыток лечения пациентки СИОЗС, ТЦА, ААП, НТ [F. Benazzi, 1997]. Однако этот же автор призывает не испытывать полного энтузиазма в связи с тем,что у других пяти пациентов этот же ПС при попытках лечения ТРД со своей задачей не справился. Есть сообщения об эффективности пемолина в серии случаев лечения депрессии у онкологических больных [W. Breitbart, W.M. Mermelstein, 1992].
4) ***Метилфенидат****. Метилфенидат используют в дозе 10–60 мг/сут. Есть только единичные сообщения об эффективности метилфенидата при лечении ТРД [H. Niederhofer, 2002; K. Buhagiar, J. Cassar, 2007; G. Parker, 2010].
5) ***Декстроамфетамин****. Назначают в дозе 10–40 мг/сут. Терапию рекомендуют начинать с 5 мг в утренние часы (чтобы не вызвать нарушения сна). Пик концентрации препарата наступает в течение 2–4 часов после приема [J.C. Huffman, T.A. Stern, 2004]. В открытом исследовании австралийских психиатров [G. Parker, 2010] у 34% пациентов с ТРД наблюдалось выраженное улучшение при использовании декстроамфетамина, а еще у 30% — частичное улучшение. Использование

ПС из группы амфетаминов показало эффективность и безопасность в сочетании с ИМАО при резистентных состояниях, однако, по мнению ряда зарубежных авторов [J. Fawcett, 1991; R. Fontaine, 1991], возможность развития зависимости от этих препаратов мешает широкому внедрению этой подгруппы ПС в лечении ТРД. Ввиду этого, по их мнению, данный метод лечения будет представлять исключительно теоретический интерес для специалистов.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ß-адреноблокаторы

Применение представителей этой группы в психиатрии имеет достаточно длительную историю. Еще в конце 70-х годов прошлого века появляются работы об использовании β-адреноблокаторв при различной психической патологии [O. Benkert, 1978], а в 90-х годах авторы уже прицельно занимались психотропной активностью данных фармакологических агентов [E.B. Arushanian, E.V. Beĭer, 1994]. Однако в качестве потенцирующего агента при лечении аффективной патологии в поле зрения исследователей наиболее часто попадал пиндолол. В-блокаторы показали поразительную эффективность при ларвированных и ипохондрических депрессиях [Г.А. Обухов, 1981]. Этими же авторами отмечено, что тяжелые депрессии с высокой степенью суицидальности смягчаются при назначении ß-блокаторов.

Пиндолол. Как ß-блокатор, этот препарат несколько необычен. Пиндолол имеет уникальные антиадренергические и серотонинергические эффекты, являясь не только ß-блокатором, но и парциальным агонистом-антагонистом 5-HT_{1A} рецепторов, что дает основания успешно использовать его в качестве потенцирующего агента АД [R. Whale et al, 2010]. Этим он выгодно отличается от других представителей этой группы препаратов, большинство из которых, напротив, может приводить к развитию депрессивных состояний. Пиндолол впервые был использован в качестве потенцирующего агента к АД в 1994 году [F. Artigas et al, 2006]. Один из последних мета-анализов показывает, что пиндолол способен ускорять ответ на почти все серотонинергические АД (СИОЗС, СИОЗСН, ИМАО, кломипрамин) [E.B. Perry et al, 2004; G. Brousse et al, 2003]. Проведенные РКИ [M. T. Isaac et al, 2003; V. Pérez et al, 2001] продемонстрировали статистически значимую эффективность добавления пиндолола в дозе 7,5 мг/сут у больных, резистентных к милнаципрану и флуоксетину. Авторы не отметили серьезных побочных эффектов при комбинации пиндолола с АД. Один из ведущих специалистов по ТРД M. Thase считает пиндолол ступенью «С» в общей тактике борьбы с ТРД [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Некоторые авторы рекомендуют применение пиндолола в качестве потенцирующего агента в дозе 15 мг/сут, вместо рекомендуемых другими авторами 7,5 мг/сут, что, по их мнению, более эффективно [F. Artigas et al, 2006].

ß-адреностимуляторы

Существует достаточно тесная связь между норадренергической системой и развитием депрессивных расстройств [M. J. Millan, 2006]. $ß_1$ и $ß_2$ рецепторы являются посредниками в механизме действия многих АД [K.T. Finnegan et al, 1991; G. Holoubek et al, 2004]. Еще с середины 70-х годов прошлого века были попытки применить данную группу препаратов для лечения депрессивных расстройств [P. Simon et al, 1984].

1) ***Кленбутерол***. Этот препарат в качестве АД положительно зарекомендовал себя в экспериментах на животных [K.T. Finnegan et al, 1991]. Но не все исследователи положительно отзываются о данном препарате в качестве АД. Так, кленбутерол, назначенный в дозе 100–150 мкг/сут, привел к купированию депрессивной симптоматики лишь у 1 из 5 испытуемых, и не устранил инсомнические нарушения [M. Wiegand et al, 1991].
2) ***Сальбутамол***. Данный препарат также испытывался при лечении депрессии [R.H. Belmaker et al, 1982]. Есть данные, что сальбутамол в дозе 6 мг/сут оказывал положительное влияние на депрессивную симптоматику, причем терапевтический эффект наступал быстрее по сравнению с кломипрамином [Y. Lecrubier et al, 1980].

А-адреноблокаторы

1) ***Пирроксан***. Теоретической основой применения пирроксана при депрессивных и тревожных состояниях послужили наблюдения о повышенной периферической симпатоадреналовой активности при депрессиях и тревожных состояниях (классическая триада Протопопова — тахикардия, мидриаз и спастические запоры, а также нередко наблюдаемые наклонность к гипертензии, потливость, тремор), наблюдение о том, что центральные α-адреноблокаторы способны снижать секрецию АКТГ и кортизола, и предположение, что снижение потока симпатических импульсов от ЦНС к периферии за счет центральной α-адреноблокады и снижение секреции АКТГ и кортизола может оказать антидепрессивный эффект при таких состояниях. Опыт применения данного α-адреноблокатора при лечении депрессивных расстройств имели, в основном, советские психиатры, в частности Ю.Л. Нуллер. Согласно его наблюдениям [Ю.Л. Нуллер, И.Н. Михаленко, 1988], прием пирроксана в дозе 60–90 мг/сут уже через 3–5 часов после начала терапии давал отчетливый антидепрессивный эффект. Лучшие результаты давали пациенты с анергической депрессией, хуже всего реагировали пациенты с тревожно-депрессивным и особенно с депрессивно-деперсонализационным синдромами, причем выраженность положительного эффекта пирроксана коррелировала с выраженностью исходной симптоматики гиперсимпатикотонии (триады Протопопова) и с выраженностью гиперкортизолемии. По данным Ю.Л. Нуллера, присоединение пирроксана к АД из группы ТЦА в качестве потенцирующего агента давало особенно положительные результаты.

2) ***Йохимбин***. Является главным алкалоидом дерева Йохимбе. По фармакологической активности — α_2-адреноблокатор, блокирует преимущественно пресинаптические центральные и периферические «тормозные» ауторегуляторные α_2-адренорецепторы. Было высказано предположение, что α_2-антагонисты, и в частности йохимбин, могут усиливать обмен НА и 5-НТ в ЦНС, и что в результате блокады отрицательной обратной связи через пресинаптические α_2-адренорецепторы происходит усиление выброса моноаминов в синаптическую щель [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Возможно, именно этим объясняется эффект йохимбина в качестве потенцирующего агента к АД. Серьезных РКИ по йохимбину в качестве потенцирующего агента к АД не так много. Например, Sanacora с соавторами провели двойное слепое, рандомизированное 6-недельное исследование 50 пациентов по изучению эффективности йохимбина в качестве потенцирующего агента к флуоксетину [G. Sanacora et al, 2004]. Йохимбин назначали в дозах от 16,2 до 32,4 мг/сут. Авторы указывают на 65% эффективность данной комбинации. В другом небольшом двойном слепом, РКИ, авторы отслеживали результат назначения йохимбина у 60 пациентов в дозах от 9 до 12 мг/сут, и также отметили аналогичную эффективность данного препарата в качестве потенцирующего агента к флувоксамину [A. Cappiello et al, 1995]. В обоих исследованиях не было отмечено плохой переносимости данной комбинации. Назначение йохимбина в другом исследовании улучшило терапевтический эффект комбинации «дезипрамин+литий» [D.S. Charney et al, 1986]. Также йохимбин положительно зарекомендовал себя при лечении сексуальной дисфункции после назначения флуоксетина [F.M. Jacobsen, 1992]. Однако не все авторы положительно отзываются о йохимбине. Так, в одной работе исследователи попытались назначить йохимбин в качестве потенцирующего агента к ТЦА в возрастающих дозировках в течение 7 дней (от 2,5 до 20 мг в/в) [M. Schmauss et al, 1988]. Авторами не было получено никаких положительных результатов, помимо появления таких побочных эффектов, как тревога, беспокойство, психомоторное возбуждение и тремор.

Препараты раувольфии

Резерпин. Если внимательно изучить имеющуюся в рамках аффектологии литературу по данному препарату, то изначально складывается двоякое впечатление. С одной стороны, многим известны так называемые «резерпин-индуцированные депрессии» [T.A. Zamoshchina et al, 1997], термин, который логически должен был бы исключать возможность применения резерпина при лечении депрессивных расстройств. Изначально резерпин применялся только как АП, в дозах до 10–20 мг/сут (так, древнеиндийские врачи в течение сотен лет применяли раувольфию при лечении шизофрении, при маниакальных состояниях и других психозах). Однако его высокая депрессогенность и низкая эффективность по сравнению с синтетическими АП послужили причиной

того, что он практически перестал применяться в этом качестве в монотерапии. Позднее была открыта выраженная симпатолитическая, гипотензивная и антиаритмическая активность резерпина, и он стал применяться в основном как гипотензивное и антиаритмическое средство, в малых дозах (в монотерапии 0,25–2 мг/сут, а позднее только в составе комбинированных гипотензивных препаратов в дозах 0,1–0,25 мг/сут). В течение многих лет считалось, что резерпин является одним из наиболее депрессогенных, если не самым депрессогенным и среди АП, и среди гипотензивных препаратов, применение которого при аффективных патологиях, соответственно, нежелательно. Однако в конечном итоге «депрессогенная» точка зрения относительно резерпина была признана мифом [A.A. Baumeister et al, 2003]. Дело в том, что резерпин был одним из первых препаратов, испытывавшихся в качестве АД, и именно в результате его клинических испытаний и зародилась моноаминовая теория депрессий [D.J. Nutt, 2006]. Со временем стал понятен механизм действия резерпина — установили, что резерпин вызывает дегрануляцию микрогранул хромогранина А с запасенными в них молекулами моноаминов, что вызывает резкий выброс моноаминов в синапс с последующим их разрушением МАО и истощение их стабильных внутриклеточных депо (что и приводило и к симпатолитическому и гипотензивному эффекту, и к развитию депрессии, и к антипсихотическому эффекту за счет снижения ДА, к тому самому эффекту, который отмечали многие авторы). Впоследствии клиницисты поняли, что если на фоне АД, блокирующего разрушение моноаминов (за счет ли блокады МАО или блокады обратного захвата) кратковременно назначить больному резерпин, вызывающий их резкий выброс в синаптическую щель, то в результате их взаимодействия происходит резкое усиление моноаминергической нейротрансмиссии и формирование долгожданной ремиссии у депрессивных больных. Кроме этого, хорошо известно прямое агонистическое влияние резерпина на 5-НТ рецепторы, что также дает дополнительный антидепрессивный эффект [K.E. Heslop, G. Curzon, 1999]. Обзор литературы продемонстрировал, что резерпин является достаточно известным потенцирующим агентом при лечении ТРД, наравне с такими признанными препаратами, как трийодтиронин, буспирон или модафинил [M. Schmauss, T. Messer, 2007]. За время использования резерпина при лечении депрессивных расстройств, на практике сформировались две основные терапевтические тактики:

1) ***Тактика «резерпинового удара»***. Так, резерпин положительно зарекомендовал себя в качестве потенцирующего агента при ранее неэффективных ТЦА [M. Schmauss, A. Erfurth, 1996]. Клинические исследования показали, что однократный пероральный прием высоких доз резерпина (5 мг/сут) в сочетании с ТЦА приводит к быстрому антидепрессивному эффекту, что не раз приносило долгожданный положительный результат при купировании резистентных к ТЦА состояний [D. Moscovich, R. Mester, 1984; J.D. Amsterdam, N. Berwish, 1987]. Кроме того, приводятся данные и по потенцированию этим препаратом АД из группы ИМАО, согласно которым комбинация «резерпин+ипрониазид» (при этом резерпин применялся однократно в

меньшей дозе, 1 мг/сут) привела к 65–75% эффективности, на фоне ранее неэффективной монотерапии ипрониазидом [M. Assael et al, 1960].

2) ***Тактика «резерпиновой премедикации» (reserpine pretreatment)***. Суть методики — перед назначением АД назначается короткий курс (1–2 недели) резерпина, в результате которого истощаются внутриклеточные депо моноаминов, что в последующем вызывает компенсаторное повышение чувствительности рецепторов. Если в дальнейшем на фоне этой развившейся гиперчувствительности рецепторов применить ранее «неработавший» АД, то после короткого курса резерпина такой АД может проявить свой эффект в полной мере.

Ингибиторы АПФ (ИАПФ)

Группа гипотензивных препаратов, ингибирующих ангиотензин-превращающий фермент (АПФ). Препараты данной группы применяют не только для лечения ГБ, но и для коррекции когнитивных нарушений, в комплексном лечении БП и болезни Альцгеймера, а также для лечения депрессии [J.W. Wright, J.W. Harding, 2011]. Недавние исследования показали, что «ренин-ангиотензин-альдостероновая» система может быть задействована в патогенезе депрессии [V.M. Provotorov, O.A. Kalinina, 2009]. Есть данные, что ИАПФ, в отличие от других групп гипотензивных препаратов, могут вызывать эйфорию, что дает основания рассматривать эти препараты в качестве потенциальных АД или потенцирующих АД агентов [G. Mesure et al, 1995]. Надо сказать, что антидепрессивностью обладают в наибольшей мере те ИАПФ, которые обладают большей липофильностью и хорошо проникают в ЦНС (каптоприл, периндоприл). Гидрофильные же представители данной группы (например, эналаприл, лизиноприл) менее эффективны. Прицельно рассмотрим имеющиеся данные по некоторым представителям этой группы.

1) ***Каптоприл***. В середине 80-х годов прошлого века появляются первые сообщения о том, что данный препарат повышает настроение у пациентов с депрессией [G.S. Zubenko, R.A. Nixon, 1984]. Позже были продемонстрированы антидепрессивные свойства каптоприла на мышах [P. Martin et al, 1990; A.V. Prikhozhan et al, 1991] и показана эффективность данного препарата при лечении депрессивной симптоматики у больных с ГБ [J.J. Braszko et al, 2003]. В России исследовали эффективность каптоприла именно при ТРД и были получены положительные результаты [A. Vuckovic et al, 1991].
2) ***Квинаприл***. Показан антидепрессивный эффект этого представителя ИАПФ в группе геронтологических пациентов [A. Michalsen et al, 2001].
3) ***Эналаприл***. Продемонстрирована эффективность данного препарата при депрессивной симптоматике у больных с ГБ [J.J. Braszko et al, 2003].
4) ***Периндоприл***. Есть сообщения, что этот препарат может вызвать манию, что может быть косвенным свидетельством наличия у него анти-

депрессивной активности [G. Mesure et al, 1995]. Антидепрессивная активность этого представителя ИАПФ подтверждена на животных [P. Martin et al, 1990].

5) ***Лизиноприл***. Несмотря на то, что антидепрессивная активность лизиноприла не была продемонстрирована на животных [V. Nayak, P.A. Patil, 2008], этот препарат был успешно испробован в качестве потенцирующего агента к АД [M. Hertzman et al, 2005].

Сердечные гликозиды

Дигоксин. Приводятся данные, что дигоксин является эндогенным гликозидом. В частности, известно, что в изопреноидном пути метаболизма продуцируется эндогенный дигоксин. Кроме того, имеется весьма интересная информация, согласно которой эндогенный дигоксин является регулятором биосинтеза нейротрансмиттеров [R.K. Kurup, P.A. Kurup, 2003], влияя на соотношение транспорта и метаболизма аминокислот триптофана и тирозина. Известны также иммуномодулирующие свойства дигоксина. Вполне возможно, что этим и объясняются его антидепрессивные свойства. Также показано, что снижение выработки эндогенного дигоксина может приводить к различным дисфункциям, в том числе и к развитию депрессии [F.H. Chen, 1992]. Описана также семья с наследственным снижением выработки эндогенного дигоксина, у членов которой наблюдались гипотензия, рецидивирующие респираторные инфекции, моторные тики, ОКР, БДР, ранний остеопороз, сниженная масса тела, нервная булимия. Члены этой семьи также отличались долгожительством и отсутствием обычных старческих болезней (тромботических и атеросклеротических заболеваний, злокачественных опухолей). Ряд симптомов, включая депрессию, у членов этой семьи ликвидировался на заместительной терапии дигоксином [R.K. Kurup, P.A. Kurup, 2004]. Содержание эндогенного дигоксина варьирует при различных психических и неврологических заболеваниях, например, повышено при аутизме [R.K. Kurup, P.A. Kurup, 2003], при БП, болезни Альцгеймера, и понижено при ОКР или болезни Туретта [R. K. Kurup, P. A. Kurup, 2002 (a)]. Есть данные о снижении уровня эндогенного дигоксина при депрессивных расстройствах [R.K. Kurup, P.A. Kurup, 2002 (b)]. Есть данные, что длительное лечение АП приводит к снижению концентрации эндогенного дигоксина в организме, причем авторы предположили, что это может быть одним из механизмов развития нейролептической депрессии [A. Adawi et al, 1993]. С другой стороны, передозировка экзогенным дигоксином сама может спровоцировать депрессию [R. Chyrek et al, 2000].

NMDA-АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ

В последнее время, появляется все больше данных о вовлечении глутаматергической системы в патофизиологию депрессивных расстройств [C.A. Jr Zarate et al, 2006 (a); R.M. Berman et al, 2000 (a); M. Papp, E. Moryl, 2004; P. Skolnick, 2002]. Есть гипотеза, что дисфункция в системе NMDA играет

определенную роль в патофизиологии депрессии [N. Diazgranados et al, 2010 (a)]. Однако, пока остается неясным, лежит ли в основе терапевтического эффекта АД влияние на выработку глутамата? Есть данные, что низкие дозы самой NMDA оказывают антидепрессивный эффект, который сохраняется в течение 7 дней [N. Li et al, 2010]. Помимо этого, высказывается предположение, согласно которому глутаматергическая система может играть определенную роль в формировании резистентности (адаптации) к АД, опять же за счет вызываемых ими адаптационных сдвигов в NMDA системе [C.A. Jr. Zarate et al, 2006 (a)]. Интересен тот факт, что посмертные исследования головного мозга выявили изменения в комплексе NMDA у больных с БАР [A.J. Law, J.F. Deakin, 2001].

NMDA-агонисты

1) ***Мемантин***. Основной терапевтической мишенью для данного препарата является болезнь Альцгеймера и другие первично дегенеративные и сенильные деменции [C.A. Jr Zarate et al, 2006 (b)]. Однако у этого препарата выявлена и антидепрессивная активность. В одном исследовании показана эффективность мемантина при лечении депрессивного расстройства с кататоническими проявлениями в дозе 5 мг/сут [C. Munoz et al, 2008]. Авторы высказали гипотезу, что в основе кататонии может лежать гиперактивность NMDA системы. Продемонстрирован эффект мемантина, который не уступал АД из группы СИОЗС (эсциталопрам) при лечении депрессивного расстройства на фоне алкогольной зависимости [L.H. Muhonen et al, 2008]. Отмечено преимущество мемантина по сравнению с кетамином, к тому же мемантин лишен психотомиметических эффектов [C.G. Parsons et al, 1999]. Однако в другом исследовании мемантин, назначавшийся в дозе 5–20 мг/сут в течение 8 недель, не показал свою эффективность при лечении БАР в качестве монотерапии [C.G. Parsons et al, 1999]. Мемантин также эффективен при ОКР.
2) ***Ацетилцистеин***. Показана эффективность данного препарата в качестве потенцирующего агента при лечении БАР [M. Berk et al, 2011]. Считается, что терапевтическая эффективность ацетилцистеина при БАР обусловлена влиянием его на выработку глутамата [P.V. Magalhães et al, 2011]. Наиболее эффективно внутривенное введение ацетилцистеина.
3) ***Циклосерин***. Есть единичные данные, что данный препарат в дозе 100 мг/сут проявляет антидепрессивные свойства [U. Heresco-Levy et al, 2006]. В другом исследовании циклосерин в дозе 250 мг/сут, назначаемый в течение 6 недель, показал терапевтическую эффективность у 22 пациентов с ТРД.

NMDA-антагонисты

1) ***Кетамин***. Основываясь на вышеуказанных предположениях, с конца XX века были произведены попытки внедрения в психиатрическую

практику такого популярного анестетика, как кетамин (именно для борьбы с резистентными формами депрессивных расстройств). Напомним, что кетамин является неконкурентным антагонистом NMDA рецепторов непрямого действия. Первые впечатления исследователей о кетамине в качестве АД (или потенцирующего агента АД) оказались весьма положительными, что дало основания применять этот анестетик сначала у пациентов с обычными депрессивными расстройствами [R.M. Berman et al, 2000 (a)], а позже именно при ТРД [M. Messer et al, 2010]. Антидепрессивная эффективность кетамина подтверждена многими строгими РКИ при сравнении его с плацебо [R.M. Berman et al, 2000 (a); C.A. Jr. Zarate et al, 2006 (a)]. Также кетамин положительно зарекомендовал себя при ТРД, сопровождающихся выраженной суицидальной активностью [N. DiazGranados et al, 2010 (b)]. Наиболее часто рекомендуемая доза кетамина в качестве АД — 0,5 мг/кг в/в [R.M. Berman et al, 2000 (a); C.A. Jr. Zarate et al, 2006 (a); N. DiazGranados et al, 2010 (b)]. Данные о длительности применения кетамина для борьбы с ТРД разнятся, но в качестве максимального срока приводятся сроки до 6 недель ежедневного применения [M. Liebrenz et al, 2009]. Интересно, что антидепрессивный эффект при ТРД наблюдали уже в течение первых минут после введения кетамина [N. Diazgranados et al, 2010 (a)], достигая максимального эффекта в течение 110 минут [C.A. Jr. Zarate et al, 2006 (a)]. По наблюдениям авторов, применявших кетамин на практике известно, что терапевтический антидепрессивный эффект препарата может поддерживаться в течение 1 недели (после однократного введения), несмотря на 2-часовой период распада препарата [R. Machado-Vieira et al, 2009]. Наличие у кетамина сильной анальгетической активности и способности предотвращать сенсибилизацию спинальных и центральных ноцицептивных структур и хронизацию боли (это эффект, который длится гораздо дольше анальгетического действия собственно препарата) делает его особенно показанным при депрессиях, сочетающихся с хроническими болевыми синдромами. Не будем забывать и о том, что кетамин также является одним из популярных анестетиков, который достаточно часто применяется при ЭСТ. Дело в том, что антидепрессивная активность кетамина была отмечена не только в качестве монотерапии, но также и в качестве препарата, потенцирующего антидепрессивную активность ЭСТ, улучшающего качество судорожных припадков при ЭСТ и облегчающего их возникновение и генерализацию, и одновременно уменьшающего нарушения памяти при ЭСТ. Исследователями отмечено, что сеансы ЭСТ, проводимые под кетаминовой анестезией, особенно благоприятно воздействуют на пациентов с ТРД. Так, при сравнении кетамина с барбитуровой анестезией [L. Kranaster et al, 2011], и пропофоловой анестезией [N. Okamoto et al, 2010], было отмечено, что применение кетамина в качестве анестетика приводит к более быстрому наступлению антидепрессивного эффекта, что в итоге приводит к

снижению общего количества сеансов ЭСТ. Антидепрессивная эффективность кетамина (и как монотерапии, и в качестве анестетика при ЭСТ) была продемонстрирована также у пациентов с ТРД, которые до этого были безуспешно пролечены ЭСТ с другими видами анестезии [L. Ibrahim et al, 2011].

2) ***Декстрометорфан***. Помимо прямого действия этого препарата на NMDA рецепторы, декстрометорфан влияет на серотониновые рецепторы, за счет чего и объясняется его антидепрессивный эффект [E.C. Lauterbach, 2011]. Однако некоторые авторы с сомнением высказываются о быстром антидепрессивном эффекте данного препарата [Z. Zhou et al, 2001].

ГОРМОНЫ И АНТИГОРМОНЫ

Гормоны щитовидной железы

Еще в 70-х годах прошлого века было известно, что повышение уровня гормонов ЩЖ в крови приводит к увеличению чувствительности нервной ткани к АД. Механизм такого действия объясняют отчасти тем, что гормоны ЩЖ мешают связыванию АД с белками крови и повышают их свободную фракцию в крови. Есть предположение, что эффект гормонов ЩЖ может быть обусловлен коррекцией скрытого гипотиреоза или нередко наблюдаемой при депрессиях функционально пониженной чувствительности ЦНС к гормонам ЩЖ. Например, известно, что даже субклинические заболевания ЩЖ часто связаны с расстройствами настроения [J.H. Romaldini et al, 2004], тем более что распространенность дисфункции ЩЖ у женщин весьма существенна [C. Moret, 2005]. Имеются данные, что применение гормонов ЩЖ приводит к увеличению высвобождения 5-НТ в корковых структурах [T. Kelly, D. Z. Lieberman, 2009]. Тем более, существуют работы, показывающие прицельное влияние трийотиронина (T_3) на чувствительность 5-НТ серотониновых рецепторов [T. Lifschytz et al, 2006]. Есть гипотеза, согласно которой трийодтиронин может выступать как сотрансмиттер НА в адренергических структурах нервной системы [Г.Э. Мазо, 2008; J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006].

Потенцирование АД при помощи добавления гормонов ЩЖ в низких дозах использовалось в течение многих десятилетий, особенно у «эутиреоидных пациентов» с ТРД. Суммарные показатели терапевтической ремиссии колебались в пределах от 25 до 59% [R.T. loffe et al, 2006]. Согласно современным исследованиям, потенцирование АД гормонами ЩЖ может быть эффективной стратегией при борьбе с ТРД [T. Kelly, D.Z. Lieberman, 2009]. Как правило, в качестве потенцирующего агента на практике в основном применяют трийодтиронин, и гораздо реже L-тироксин. Разберем имеющиеся данные по каждому представителю группы гормонов ЩЖ в отдельности.

1) ***Трийодтиронин (T_3)***. Считается [P.J. Cowen, 1998], что у больных с ТРД, T_3 в качестве дополнительного препарата является полезным средством, повышающим эффективность только ТЦА [T. Lifschytz et

al, 2006]. Было показано, что T_3 может быть эффективным усилителем АД именно в женской популяции, особенно у пациенток устойчивых к лечению ТЦА [R. Aronson, 1996; L.L. Altshuler et al, 2001]. И действительно, клинические исследования показали, что добавление T_3 в суточной дозе 20–40 мкг/сут к неэффективному ранее ТЦА может дать хороший результат в 50–60% случаев [R.T. Joffe, 1996; T.K. Birkenhäger et al, 1997; P. J. Cowen, 1998]. Считается, что назначение T_3 особенно оправдано, если у больного имеет место быть изначальный субклинический гипотиреоз или аутоиммунный тиреоидит [I.M. Jackson, 1996]. В данном случае авторы рекомендуют назначение T_3 в дозе 25 мкг/сут. Некоторые авторы продемонстрировали усиление терапевтической эффективности имипрамина за счет присоединения T_3 у больных с ТРД [A.J. Jr. Prange, P.T. Loosen, 1981]. Вот уже не одно десятилетие, как исследователи заговорили и об усилении этим гормоном эффекта АД из группы СИОЗС. К сожалению, качественных РКИ о потенцировании T_3 при «СИОЗС-устойчивых депрессиях» на сегодняшний день немного, но некоторые пилотные исследования и наблюдения из практики отмечают положительный эффект его как потенцирующего агента в данной группе АД [O. Agid, B. Lerer, 2003; D.V. Iosifescu, 2005]. Так, уже в 1993 году были опубликованы сообщения о единичных случаях успешного комбинирования T_3 и СИОЗС [R.T. Joffe, 1992]. Есть данные о длительном успешном применении трийодтиронина (более двух лет) в диапазоне 25–100 мкг/сут при лечении ТРД, резистентных к СИОЗС [T.F. Kelly, D.Z. Lieberman, 2009]. Также продемонстрирована эффективность добавления T_3 при ранее неэффективном назначении СИОЗС у больных без признаков гипотиреоза [G. Abraham, 2006]. Кроме того, есть сообщения о качественном потенцировании этим гормоном группы СИОЗС при резистентных атипичных депрессиях [D.V. Iosifescu et al, 2005]. Об усилении гормонами ЩЖ АД из группы ИМАО данных почти нет. По видимому, это связано с тем, что ИМАО сами по себе нередко дают выраженную норадренергическую стимуляцию, как и гормоны ЩЖ, в связи с чем возможно развитие побочных эффектов «сдвоенного» характера (гипертензия, тахикардия и т.д.).

2) ***L-тироксин (T_4)***. Эффективность L-тироксина как потенцирующего агента для ТРД изучена не так хорошо, но исследования предполагают, что T_4 уступает по своей эффективности T_3 [R.T. Joffe, W. Singer, 1990]. Но так или иначе, рассмотрим наиболее известные работы по этому гормону в качестве усилителя АД. Есть сообщения, что L-тироксин в дозе 250–500 мкг/сут в качестве потенцирующего агента АД, положительно зарекомендовал себя при лечении резистентных форм БАР, хотя выборка данного исследования была очень небольшая [A. Baumgartner et al, 1994]. Другими авторами продемонстрировано, что добавление этого гормона в качестве усилителя АД, оказалось вполне эффективным при лечении ТРД в дозе около 500 мкг/сут

[M. Bauer et al, 1999]. Так же показана эффективность L-тироксина у женщин резистентных к группе СИОЗС в качестве потенцирующего агента [D. Łojko, J.K. Rybakowski, 2007]. Существуют сообщение случая о назначении этого гормона в высоких среднесуточных дозах (235+/-60 мкг) при терапии резистентной депрессии и дистимии, в качестве дополнения к основной терапии АД [S. Rudas et al, 1999]. Некоторые авторы делают акцент на том, что Т4 эффективен только как потенцирующий агент или профилактический препарат при лечении резистентных форм БАР [M. Bauer et al, 1999].

Половые гормоны

Давно известно, что нарушения настроения могут быть связаны со снижением уровня стероидных гормонов [M.M. Shores, 2009]. Показано, что низкий уровень тестостерона у мужчин или эстрогенов у женщин может усугублять депрессию, а также быть одним из факторов, приводящих к ТРД. В чем же генез таких нарушений? Во-первых, половые гормоны (тестостерон и эстрогены) сами по себе антидепрессивны [C.A. Orengo et al, 2005; S.N. Seidman et al, 2001]. Во-вторых, тестостерон и эстрогены приводят к снижению АКТГ и кортизола (влияя на их выработку через гипоталамус и гипофиз), тем самым купируя гиперкортизолемию — постоянное проявление депрессии.

Эстрогены

Известно, что женщины особенно уязвимы для аффективных расстройств в предменструальных, послеродовых и околоменопаузальных периодах [C. Moret, 2005; J.L. Payne, 2009]. Точный механизм такого действия неизвестен; известно, что эстрогены проявляют в ЦНС сложное взаимодействие с ГАМК, а также с серотонинергической, норадренергической и холинергической системами. Также показано, что прекращение гормональной терапии может спровоцировать рецидив у женщин, страдающих хронической депрессией [D.E. Stewart et al, 2003]. Некоторые исследования показали, что эстрогены могут усилить эффект АД при терапии БДР [M.L. Morgan, 2005]. К тому же есть данные, что эстрогены и сами могут купировать симптомы депрессии. Однако при монотерапии эстрогенами эффекта можно ожидать только при легкой симптоматике, поэтому, по мнению некоторых авторов, это не может быть применимо к ТРД [R.H. Howland, 2010]. Но, так или иначе, позже была предложена эстроген-заместительная терапия (ЭЗТ) в качестве одной из мер борьбы с ТРД в вышеуказанные периоды у женщин [C.N. Soares, L.S. Cohen, 2001]. Так, показана эффективность адъювантной ЭЗТ у женщин в перименопаузе, которые неудовлетворительно отреагировали на СИОЗС, например на флуоксетин [P. Liu et al, 2004]. Есть исследования, показывающие, что добавление конъюгированных эстрогенов в дозе 0,1–0,2 мг/сут к стандартной терапии флуоксетином 20 мг давало гораздо лучший терапевтический эффект у женщин пременопаузного возраста по сравнению с монотерапией СИОЗС [T.L. Westlund, B.L. Parry, 2003]. Однако исследование, проведенное в группе женщин постменопаузного периода, не показало положительного эффекта в

отношении купирования депрессивной симптоматики при назначении эстрадиола в монотерапии в дозе 1 мг/сут по сравнению с плацебо [M.F. Morrison et al, 2004]. Некоторые другие авторы тоже скептически относятся к назначению эстрогенов при лечении депрессии у женщин, не найдя корреляции между содержанием эстрогенов в крови и выраженностью депрессивной симптоматики [G. Stoppe, M. Dören, 2002].

Андрогены

1) ***Тестостерон***. Известно, что тестостерон обладает антидепрессивной активностью, и такие данные поступали еще с 40-х годов прошлого века [H.G. Jr Pope et al, 2010]. Мета-анализ 7 РКИ в целом дал положительные отзывы об эффективности тестостерона в качестве потенцирующего агента к АД. Данная работа также делает акцент на том, что тестостерон особенно полезен в качестве потенцирующего агента к АД у больных с гипогонадизмом, ВИЧ-инфекцией, кахексией и в группах пожилых пациентов [F.A. Zarrouf et al, 2009]. В другой работе применение 1%-ного геля тестостерона в качестве потенцирующего агента у мужчин показало эффективность и безопасность сочетания этого гормона с АД при лечении резистентных мужчин с гипогонадизмом [C.A. Orengo et al, 2005]. Однако не все исследователи позитивно отзываются об этом гормоне в качестве потенцирующего агента к АД. Некоторые авторы приводят аргументы, что существует не так много данных, подтверждающих влияние тестостерона на настроение, и приводят данные об отсутствии корреляции между уровнем тестостерона и настроением [R. Amiaz, S. N. Seidman, 2008]. Существуют РКИ, сравнивающие тестостерон (400 мг/мес депо в/м) с флуоксетином (60 мг перорально) при лечении депрессии у ВИЧ-инфицированных пациентов. Хотя авторы и продемонстрировали 50% эффективность тестостерона в качестве монотерапии, они не рекомендуют этот гормон в качестве терапии первого выбора у пациентов с ВИЧ-инфекцией ввиду его возможной гепатотоксичности и других побочных эффектов [J.G. Rabkin et al, 2004 (b)]. С другой стороны, был опыт применения тестостерона для лечения ТРД у женщин в рамках небольшого пилотного исследования. Тестостерон назначали в малых дозах (300 мкг/сут) в виде специального пластыря в течение 8 недель, что, по наблюдениям авторов, привело к положительным результатам ($^2/_3$ пациенток дали ответ на лечение, а у $^1/_3$ была достигнута ремиссия) [K.K. Miller et al, 2009]. Тем не менее, по мнению R.H. Howland, данные по антидепрессивной активности тестостерона у мужчин противоречивы, и в большинстве случаев не доказаны РКИ [R.H. Howland, 2010]. Судя по литературным источникам, наибольшая эффективность тестостерона показана именно в мужской популяции. Это объясняется сразу несколькими гипотезами:

- У депрессивных мужчин определяется сниженная концентрация этого гормона в крови, особенно у пожилых пациентов [E. Barrett-Connor et al, 1999].
- Показано, что у пациентов с гипогонадизмом часто наблюдается депрессия, а тестостерон может устранить эти симптомы [A.S. Burris et al, 1992].
- Мужчины, принимающие анаболические стероиды, могут страдать депрессиями вследствие побочных психотропных эффектов анаболиков или вследствие подавления ими секреции гонадотропинов и тестостерона, при этом назначение тестостерона способно оказать положительный эффект [H.G. Jr. Pope et al, 2010].

2) ***Дегидроэпиандростерон (ДГЭА)***. Один из распространенных стероидных гормонов, синтезируемый в надпочечниках и оказывающий действие на андрогеновые рецепторы. Также является нейростероидом (имеет специфические рецепторы в ЦНС). Известно о влиянии этого гормона на ГАМК и NMDA рецепторы [E.E. Baulieu, 1998]. Есть данные, что данный гормон обладает антиоксидантным, противовоспалительным и антиглюкокортикоидным эффектами, за счет которых и объясняют возможное антидепрессивное действие ДГЭА [N. Maninger et al, 2009]. Данные о содержании этого гормона у больных с депрессивными расстройствами — противоречивы, есть исследования, демонстрирующие, повышенное [C.R. Hansen et al, 1982], нормальное [D. Erdinçler et al, 2004], или даже пониженное содержание ДГЭА [L.V. Scott et al, 1999]. Данные об этом гормоне в качестве АД немногочисленны, но в целом — положительные [N. Maninger et al, 2009], хотя на сегодняшний день еще нет сравнительных исследований этого гормона и классических АД. Например, положительный антидепрессивный эффект ДГЭА в дозе 60–90 мг в сутки был продемонстрирован по сравнению с плацебо [O.M. Wolkowitz et al, 1999]. Есть данные, показывающие снижение концентрации ДГЭА по ходу лечения венлафаксином и миртазапином [G. Paslakis et al, 2010]. С другой стороны, есть данные, что прием добавок, содержащих ДГЭА, может спровоцировать депрессивную симптоматику у женщин, находящихся в периоде менопаузы [M.F. Morrison et al, 2011].

Прогестагены

Мегестрол. Синтетический прогестаген с противоопухолевым эффектом и выраженной способностью повышать аппетит и массу тела. Данный гормон может нам быть интересен тем, что при терапии онкологических больных некоторыми авторами были отмечены определенные положительные эффекты мегестрола на аффективную сферу. Рассмотрим эти работы подробнее. Этот гормон, помимо уже упоминавшегося применения у больных с раковой анорексией и кахексией, также положительно зарекомендовал себя при лечении анорексии и кахексии в группе геронтологических пациентов. Так, назначение этого гормона пожилым пациентам в дозе 800 мг/сут давало прибавку в

весе и повышение аппетита по сравнению с плацебо [S.S. Yex et al, 2009]. Кроме того, известно, что так называемый «геронтологический синдром истощения» зачастую сопровождается депрессией. В другом исследовании этих же авторов мегестрол, назначаемый в вышеуказанной дозировке, приводил к купированию депрессивной симптоматики, улучшению качества жизни, повышению аппетита и параллельному снижению ЦИК и уровней цитокинов в крови у геронтологических пациентов [S. Yex et al, 2000]. Данный препарат одобрен также FDA для лечения синдрома хронической усталости, истощения и анорексии на фоне ВИЧ/СПИД [V. Narayanan, C. Koshy, 2009].

Гормоны коры надпочечников и их антагонисты

Минералокортикоиды и антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Минералокортикоиды

Как в лабораторных условиях (в экспериментах на животных), так и в клинике было установлено, что изменения в чувствительности минералокортикоидных (MR) рецепторов и в активности минералокортикоидной («ренин-ангиотензин-альдостероновой») системы играют роль как в патогенезе депрессивных состояний, так и в механизмах реализации терапевтического эффекта АД [C. Otte et al, 2010]. В доказательство этому приводятся данные о снижении количества минералокортикоидных рецепторов в головном мозге при посмертном исследовании больных с БДР [M.D. Klok et al, 2011]. Есть данные, что на выработку 5-НТ влияет баланс между минералокортикоидными и глюкокортикоидными рецепторами, а у больных с депрессиями в этом отношении выявлен резкий дисбаланс [E.A. Young et al, 2003].

1) ***Альдостерон***. Естественный минералокортикоид. Есть данные, что повышенное содержание этого гормона в организме может спровоцировать депрессию [N. Hlavacova et al, 2011]. Другие исследователи, напротив, обнаружили сниженное содержание альдостерона у депрессивных больных с суицидальной активностью [L. Hallberg et al, 2011]. Повышенные уровни альдостерона обнаружены у пациентов с депрессивными расстройствами [E. Emanuele et al, 2005].
2) ***Дезоксикортикостерон***. Естественный минералокортикоид. Есть данные, что концентрация этого гормона снижается на фоне лечения флуоксетином [A. Ströhle et al, 2000].
3) ***Флудрокортизон (Кортинефф)***. Искусственный минералокортикоид. Есть данные, что этот гормон снижает уровень кортизола, а также соотношение кортизол/АКТГ, что может иметь определенные терапевтические эффекты при лечении депрессии [T.M. Buckley et al, 2007]. Были попытки назначения этого гормона в качестве потенцирующего агента в дозе 0,2 мг/сут. В данном случае флудрокортизон положительно зарекомендовал себя по сравнению с плацебо, в качестве усилителя эсциталопрама [C. Otte et al, 2010].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Спиронолактон (Верошпирон). Есть сообщения, что назначение спиронолактона приводит к активации «ренин-ангиотензин-альдосте-роновой» системы, что может быть эффективно при лечении депрессивных расстройств [I. Heuser et al, 2000]. Известно, что введение спиронолактона у больных с депрессией приводит к резкому компенсаторному повышению уровня кортизола [E.A. Young et al, 2003]. Попытки применить этот гормон в качестве профилактики БАР известны еще с конца 1970-х годов [N.H. Hendler, 1978]. Сегодня есть данные об эффективности спиронолактона при лечении БАР (серия случаев) [M.F. Juruena et al, 2009].

Глюкокортикоиды и антиглюкокортикоиды

Известно, что патология в цепи «гипоталамус — гипофиз — надпочечники», приводящая к повышенной выработке кортизола — вовлечена в патофизиологию депрессии [T. Bschor, 2002; V.I. Reus, O.M. Wolkowitz, 2010]. Также доказано, что антидепрессивные свойства АД, лития ААП и многих других психотропных средств опосредуются через нормализацию функции оси «гипоталамус — гипофиз — надпочечники». Однако антидепрессивными свойствами обладают не только антиглюкокортикоиды, но и глюкокортикоиды — две разнополюсные группы. Попытаемся разобраться, почему так происходит.

Глюкокортикоиды

Есть гипотеза, что депрессия возникает не просто вследствие гиперкортизолемии, но вследствие хронической, длительной гиперкортизолемии. То есть в патогенезе депрессии важна не столько сама гиперкортизолемия, сколько ее длительность, а также дизрегуляция оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», порождающая неадекватную секрецию кортизола, в частности, неадекватно высокий утренний пик кортизола или недостаточно выраженное снижение уровня кортизола к вечеру. А отсутствие наблюдаемого в норме подавления секреции кортизола малыми дозами дексаметазона, принятыми вечером («патологический дексаметазоновый тест») указывает на пониженную при депрессиях чувствительность GR рецепторов ЦНС (в частности гипоталамуса и гипофиза) к уровню циркулирующих ГКС и нарушение функционирования системы обратной связи. Так почему же, несмотря на все вышесказанное, ГКС могут давать антидепрессивный эффект? Существует несколько предположений.

1) ГКС на коротком промежутке времени усиливают функцию дофаминергической системы ЦНС (этим, кстати, могут быть обусловлены наблюдаемые иногда стероидные психозы и мании), а также повышают чувствительность адренергических систем ЦНС и периферических органов, и могут за счет этого оказывать антидепрессивное, активирующее и энергизирующее действие. А на больших промежутках времени ГКС снижают содержание 5-НТ в ЦНС, угнетают нейрогенез в гиппокампе и лимбической системе и могут вызывать апоптотическую гибель нейронов (что, как предполагается, является одним из основных механизмов гибели нейронов и атрофии лимбики и гиппокампа

при воздействии хронического стресса и при депрессиях), и тем самым могут оказывать депрессогенное действие.

2) Большие дозы дексаметазона или преднизолона (гораздо большие, чем при дексаметазоновом тесте) угнетают синтез КРФ и АКТГ, даже при депрессиях, при которых малые дозы обычно не вызывают подавления синтеза КРФ и АКТГ. А КРФ, как известно, является не только рилизинг-фактором АКТГ, но и пептидным нейромедиатором, и обладает депрессогенными свойствами. Угнетение большими дозами ГКС биосинтеза КРФ может объяснять их антидепрессивный эффект на коротком промежутке времени — пока сам ГКС не начнет оказывать депрессогенное действие за счет понижения содержания серотонина в ЦНС.
3) ГКС оказывают противовоспалительное действие в частности путем ингибирования активности фосфолипазы А, циклооксигеназы и липоксигеназы. Следовательно, при воздействии ГКС происходит снижение выработки и изменения в соотношениях простагландинов и лейкотриенов. Как было показано, некоторые ингибиторы биосинтеза простагландинов (например, целекоксиб) могут обладать антидепрессивными свойствами. Этот же «простагландиновый» механизм может отчасти обуславливать кратковременную антидепрессивную активность ГКС.
4) ГКС, как известно, являются мощными иммуномодуляторами (малые дозы оказывают иммуностимулирующее действие, а большие — иммуносупрессивное). При этом они подавляют секрецию воспалительных цитокинов, в частности, фактора некроза опухолей (ФНО-α), интерферонов, интерлейкинов-1, 2 и 6. Между тем, давно известно, что некоторые из этих цитокинов, в частности интерферон и ФНО-α, обладают депрессогенными свойствами (так, лечение гепатита С или рассеянного склероза интерфероном часто сопровождается депрессией как побочным эффектом), а некоторые антагонисты цитокинов, например этанерцепт (антагонист ФНО-α), оказывают антидепрессивное действие. Модуляция выработки цитокинов при воздействии ГКС может отчасти объяснять их антидепрессивное действие при кратковременном применении.

Техника преодоления резистентности при ТРД путем кратковременного назначения (в течение 4–7 суток) высоких доз ГКС с последующей их резкой отменой носит название «стероидный удар». Посмотрим, какие впечатления оставляет применение препаратов этой группы на практике.

1) ***Дексаметазон***. Известно, что короткий курс высоких доз дексаметазона оказывает антидепрессивное действие, например есть сообщение о положительном опыте использования данного гормона у пожилых пациентов с ТРД [M. Bodani et al, 1999]. Показана эффективность короткого курса дексаметазона у 10 пациентов, резистентных к сертралину и флуоксетину (в данном исследовании, дексаметазон в качестве потенцирующего агента назначался в дозе 3 мг в течение 4 дней)

[T.G. Dinan et al, 1997]. Другими авторами также показан антидепрессивный эффект высоких доз дексаметазона коротким курсом [G.W. Arana, 1991; G.W. Arana, R.A. Forbes, 1991; G.W. Arana et al, 1995; M.D. Beale, G.W. Arana, 1995]. Этими авторами дексаметазон вводился в/в в дозе 4–8 мг в течение 4 дней. Показано 56% улучшение в течение 10 дней, в том числе и в случаях с ТРД. Данные авторы предположили, что положительный эффект дексаметазона был обусловлен увеличением серотонинергической активности.

2) ***Преднизолон***. Есть сообщения о применении малых доз преднизолона (эквивалентных физиологической продукции надпочечниками 25–50 мг гидрокортизона в сутки в норме) в качестве заместительной терапии у больных с ТРД с исходно пограничено низкой концентрацией кортизола в плазме крови (субклиническим гипокортицизмом). Авторы сообщили, что применение преднизолона в дозе 7,5 мг в сутки (что эквивалентно 37,5 мг гидрокортизона) привело к положительным результатам [C. Bouwer et al, 2000].

Антиглюкокортикоиды

С 1991 года ряд исследователей, основываясь на известных фактах наличия гиперкортизолемии и дисфункции оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» при депрессиях и на предположении о патогенетической роли этих нарушений, предложили использование антиглюкокортикоидов для лечения депрессий. Были предложены такие препараты, как кетоконазол, аминоглютетимид, мифепристон и метирапон [Z. Rogóz et al, 2004; B.E. Murphy, 1991]. Их активность исследовалась в том числе и при ТРД.

1) ***Кетоконазол***. Противогрибковый препарат, обладающий способностью блокировать биосинтез кортизола в коре надпочечников. Литературные данные демонстрируют, что кетоконазол может быть эффективным при лечении БДР и БАР [E.S. Brown et al, 2001]. Есть исследования эффективности кетоконазола в качестве потенцирующего агента для ИМАО [J.D. Amsterdam, N.J. Berwish, 1989] и для лития [C.L. Ravaris, 1994]. Данный препарат назначается по 200-400 мг 2 раза в сутки, длительность приема — 4–8 недель. При назначении кетоконазола нужно периодически контролировать функцию печени (АСТ, АЛТ), так как данный препарат потенциально гепатотоксичен. Кроме того, кетоконазол также снижает биосинтез тестостерона в яичках и надпочечниках и повышает периферическую конверсию тестостерона в эстрогены, что при длительном приеме может вызывать импотенцию, гинекомастию и снижение либидо. Большим недостатком кетоконазола является также выраженное ингибирование им ряда ферментов системы цитохрома Р-450 и возникающие вследствие этого серьезные межлекарственные взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми системой цитохромоксидаз смешанного действия, в частности с многими компонентами обычных ПФТ схем (АД, АП и др.).

2) ***Метирапон***[*]. Блокатор биосинтеза кортизола в надпочечниках. Есть сообщения, что метирапон, назначенный в дозе 2000 мг/сут в течение 4 недель, показал эффективность при резистентных формах БАР и БДР [B.E. Murphy et al, 1991; H. Iizuka et al, 1996].
3) ***Аминоглютетимид****. Также блокирует биосинтез кортизола, но, помимо этого, блокирует 17-β-ароматазу и снижает продукцию эстрогенов. Считается, что у этого антиглюкокортикоида наиболее выражены побочные эффекты, такие как кожный зуд, повышение температуры, ГБ, сонливость. Такие симптомы выявляются почти у $^{2}/_{3}$ пациентов, получающих данный препарат [O.M. Wolkowitz, V.I. Reus, 1999].
4) ***Мифепристон***. Антагонист прогестиновых рецепторов, обладающий также свойствами антагониста глюкокортикоидных рецепторов. Данный препарат не снижает уровень кортизола в крови, а просто блокирует его действие на GR-рецепторы, что приводит цепь «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» в порядок и восстанавливает нарушенную обратную связь. Есть сообщения об эффективном назначении мифепристона при лечении ТРД в дозе 200 мг/сут, где авторами продемонстрировано увеличение частоты успешного купирования депрессивной симптоматики с 16 до 66% [B.E. Murphy et al, 1993]. После короткого (7–14 дней) курса мифепристона патологический дексаметазоновый тест обычно нормализуется. Есть многочисленные исследования, демонстрирующие положительные результаты применения данного препарата именно при психотических депрессиях [P. Gallagher, A.H. Young, 2006; C.M. Blasey et al, 2011].

Гормоны эпифиза

Мелатонин. Этот гормон обладает самостоятельной антидепрессивной активностью [E.R. Rios et al, 2010]. Как известно, основные эффекты мелатонина связаны с его влиянием на биологические ритмы и инсомнические нарушения. По одной из гипотез (она называется хронобиологической), десинхронизация циркадианной ритмики и нарушения сна могут лежать в основе развития депрессивных расстройств [E.J. Dalton et al, 2000]. Есть исследования, демонстрирующие снижение ночной концентрации мелатонина у больных с БДР и повышение его дневного уровня [B. Claustrat et al, 1992; K. Petrie et al, 1993]. Основываясь на этих результатах, были попытки терапии больных с депрессией при помощи назначения экзогенного мелатонина [O. Tzischinsky et al, 1992]. В данном исследовании была сделана попытка назначения этого гормона в дозе 5–10 мг в течение 4-х недель в качестве потенцирующего агента к флуоксетину. По наблюдениям данных авторов, отмечалось 50% улучшение качества сна, однако это не повлияло на общую эффективность лечения депрессии, что позволило им сделать вывод, что мелатонин не обладает дополнительной антидепрессивной активностью. Также были прицельные попытки отследить эффективность мелатонина при ТРД

[*] Препарат не зарегистрирован в РФ

[E.J. Dalton et al, 2000]. Мелатонин применялся в дозе 5–10 мг, с целью потенцировать ранее неэффективные АД. Хотя в исследование было включено всего 9 человек с ТРД, авторы отметили только улучшение качества сна, но не отметили динамики терапевтического эффекта параллельно назначаемых АД.

Пептидные гормоны

Гормоны гипоталамуса

Окситоцин. Это достаточно интересный нейропептид, который с одной стороны может «спровоцировать» депрессивное расстройство, а с другой — обладает антидепрессивным эффектом. Есть исследования, показывающие роль вовлечения окситоцина в патофизиологию депрессии (считается, что этот гормон может регулировать настроение) [J.M. Cyranowski et al, 2008]. Известно, что окситоцин выбрасывается в кровоток при психологических конфликтах, которые могут спровоцировать депрессию. Однако есть исследования, демонстрирующие антидепрессивный и анксиолитический эффект этого нейропептида [G. Scan-tamburlo et al, 2011]. Данная гипотеза основана на том, что стимуляция окситоциновых рецепторов оказывает тормозящее, угнетающее влияние на ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» (аналогичное влияние на которую есть у многих АД). Кроме этого, окситоцин имеет несколько важных функций: доказана его роль в формировании социальных взаимодействий, считается, что этот нейропептид «регулирует любовь» [S. Kortesluoma, H. Karlsson, 2011]. Поэтому окситоцин помогает при СТР и увеличивает общительность [A.J. Guastella et al, 2010]. Есть положительные отзывы и о влиянии окситоцина при аутизме [J.A. Bartz, E. Hollander, 2008]. Данные о концентрации этого гормона при депрессиях разноречивы. Одни исследователи сделали вывод, что уровень окситоцина у депрессивных больных был понижен, как до, так и после назначения АД [S. Ozsoy et al, 2009]. А вот по другим данным, при посмертном анализе ткани головного мозга у пациентов, страдающих депрессией, наоборот, обнаружили повышенный уровень этого гормона по сравнению с лицами, не страдающими депрессией [J. Purba et al, 1996]. К тому же есть данные, которые показывают повышение концентрации в плазме крови у больных с депрессией в утренние часы, в период максимального ухудшения состояния [L. van Londen et al, 1997]. Совсем недавно в одном экспериментальном исследовании было продемонстрировано сообщение случая об успешном применении интраназального окситоцина в качестве потенцирующего агента у женщины с ТРД [G. Scantamburlo et al, 2011]. Похоже, это первый и пока единственный случай использования окситоцина в качестве усилителя АД.

Антагонисты вазопрессина

Неливаптан. Селективный антагонист рецепторов вазопрессина (подтип V_{1b}). Прицельное внимание к этому препарату было основано на многочисленных данных о том, что антагонисты V_{1b} рецепторов вазопрессина понижают уровни кортизола, КРФ и АКТГ, косвенно влияют на моноаминовые системы, а также на данных о повышении уровня вазопрессина при депрес-

сивных и тревожных расстройствах [J.G. Goekoop et al, 2009]. Позже были получены данные о вовлечении V_{1b} рецепторов в систему контроля над эмоциями. В частности, было показано, что блокаторы данного типа рецепторов могут проявлять антидепрессивную и анксиолитическую активность, что дает новые возможности при лечении аффективных расстройств [G. Griebel et al, 2002]. Этими же авторами был доказан антидепрессивный эффект неливаптана в экспериментах на животных. Несмотря на то, что основные работы, демонстрирующие антидепрессивную активность этого препарата, были проведены на животных, есть одиночные исследования, показывающие наличие у него АД эффекта и на людях [C. Serradeil-Le Gal et al, 2005]. Так, в данной работе показан антидепрессивный и анксиолитический эффект этого препарата с хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов, свойственных классическим АД. К сожалению, несмотря на обнадеживающие результаты применения неливаптана в клинических исследованиях III фазы, в 2008 году дальнейшая разработка этого препарата была прекращена в связи с финансовыми проблемами у фармфирмы, разработавшей этот препарат.

Гормоны поджелудочной железы

Инсулин и инсулин-сенситизаторы. Попытки лечения депрессивных состояний с помощью инсулинов известны достаточно давно [В.М. Банщиков, Т.А. Невзорова, 1969; Справочник психиатра…, 1974]. Несмотря на то, что высокие дозы инсулина (ИКТ) при депрессиях обычно не давали терапевтического эффекта (эффективность наблюдалась лишь в тех случаях, когда проведение ИКТ сопровождалось судорожной активностью, т.е. эффект был обусловлен судорожным припадком, а не влиянием инсулина), клиницисты использовали более низкие дозы для стимуляции аппетита при депрессивных состояниях (то есть в данном случае речь шла о купировании одного симптома — снижения аппетита и истощения, а не о лечении заболевания в целом). Для стимуляции аппетита инсулин вводили подкожно, в дозе 4–8 ЕД. Если введение инсулина не приводило к последующему приему пищи в течение 1–2 часов, в/в вводилось 20 мл 40% глюкозы. Иногда при лечении малыми дозами инсулина наблюдалось и улучшение собственно психического состояния больных с депрессиями, возможно, вследствие вызываемого инсулином улучшения транспорта триптофана через ГЭБ, или вследствие вызываемого гипогликемией выброса контринсулярных гормонов, в том числе обладающих антидепрессивной активностью (кортизола, пролактина, соматотропина, адреналина и др.) — так называемого эффекта Сомоджи, или вследствие улучшения питания больных и повышения поступления с пищей таких важных для лечения депрессии веществ, как магний и витамин B_{12}. Сегодняшние научные данные об инсулине открывают новые перспективные показания для назначения данного гормона при лечении аффективных расстройств. Вообще сегодня много пишется о важной роли инсулина в процессах памяти, особенно о роли пониженной инсулиночувствительности ЦНС в нарушениях памяти у больных с СД 2 типа [E.C. McNay, A.K. Recknagel, 2011]. Есть данные об эффективности интраназального введения инсулина при старческих деменци-

ях, болезни Альцгеймера [H.B. Schiöth et al, 2012]. Это дает основания предполагать возможную эффективность интраназального введения инсулина и при коррекции нарушений памяти и когнитивных нарушений в рамках депрессивных расстройств. Есть исследование, показывающее эффективность и безопасность пиоглитазона — сенсибилизатора инсулина в качестве потенцирующего АД агента у пациентов с БДР [D.E. Kemp et al, 2011].

Гормоны гипофиза

Соматотропин. Известно, что такие симптомы, как инсомнические нарушения, подавленное настроение, апатия, беспокойство и социальная дезадаптация могут быть связаны со снижением уровня соматотропина в организме. Такой симптомокомлекс принято называть «общим снижением качества жизни» («low overall well-being»). Есть данные, что назначение экзогенного соматотропина может иметь положительный эффект при его лечении [S. Zenker et al, 2002; T. Mahajan et al, 2004]. Известно, что введение экзогенного соматотропина приводит к уменьшению концентрации метаболитов ДА [P. Burman et al, 1996] и к увеличению концентрации β-эндорфина [J.O. Johansson et al, 1995]. Но есть данные, что этот гормон не влияет на метаболизм 5-гидрокситриптофана [T. Mahajan et al, 2004], чья роль в патогенезе депрессии более значимая. Однако снижение уровня гормона роста при БДР обнаружено как у взрослых [K. R. Krishnan et al, 1988], так и у детей и подростков [N.D. Ryan et al, 1994]. Есть предположение, что снижение уровня соматотропина у больных с депрессивными расстройствами может быть связано с «фармакологической стимуляцией» по ходу терапии депрессии [B. Birmaher et al, 2000]. С другой стороны, есть исследования, демонстрирующие эффективность назначения соматотропина у больных с гипофизарной недостаточностью, которое проявилось в умеренном эйфоризирующем эффекте [J.B. Deijen, L.I. Arwert, 2006]. Впервые данные о положительном влиянии экзогенного соматотропина на «качество жизни» были описаны еще в 1989 году [G.A. McGauley, 1989]. В дальнейшем такая терапия получает название «соматотропная гормональная терапия» (growth hormone therapy). Приводятся интересные данные, которые охватили почти 9-летний промежуток времени у больных с гипофизарной недостаточностью. Так, авторы продемонстрировали, что пациенты, которые получали соматотропную гормональную терапию, имели гораздо лучшее «качество жизни», в том числе и в отношении снижения депрессивной симптоматики по сравнению с пациентами, которые либо не получали соматотропин, либо бросили его прием за столь длительный промежуток времени [F.J. Gilchrist et al, 2002]. Другие авторы также продемонстрировали негативные последствия при обрыве лечения соматотропином на фоне его недостаточности в организме, что приводило к «негативным психологическим последствиям», которые проявлялись в снижении энергичности, нарастании апатии, раздражительности и депрессии [C.V. McMillan et al, 2003]. Показано, что эффект соматотропной гормональной терапии имеет тенденцию к уменьшению в течение 6 месяцев непрерывной терапии, но вновь набирает силу при возобновлении терапии

[P.J. Stouthart et al, 2003]. Мнение о дозах соматотропина для повышения «качества жизни» (и купирования депрессии соответственно) таково: лечение начинают с низких доз, с постепенным повышением дозы, основываясь на индивидуальной чувствительности пациентов и на появлении побочных эффектов [G.R. Merriam et al, 2004]. Считается, что женщины требуют больших доз соматотропина, нежели мужчины. Рекомендации звучат о ежедневном введении этого гормона, хотя эффективность показала и схема «через день» [C. Giavoli et al, 2003]. В качестве побочных эффектов при проведении соматотропной гормональной терапии сообщалось о развитии артралгий, миалгий и парестезий [J.J. Chipman et al, 1997]. Также данные авторы зафиксировали развитие гипотензии в 7% случаев от общей выборки больных. Есть данные о снижении уровня холестерина по ходу соматотропной гормональной терапии, что, однако может быть полезным у определенного контингента больных [G.P. Leese et al, 1998]. Предположения о том, что соматотропная гормональная терапия может привести к декомпенсации СД, оказались опровергнуты исследованием, в котором продемонстрировано, что уровень глюкозы остается постоянным в течение почти 2-летней терапии соматотропином [R.R. Brasil et al, 2007].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Блокаторы биосинтеза простагландинов

Все больше накапливается данных, что система медиации воспаления может быть задействована в патогенезе нервно-психических расстройств [C.Y. Chen et al, 2010], в том числе и при депрессивных нарушениях [N. Müller, 2010]. Хорошо известно, что при депрессии активизируется система медиации воспаления [S. Lanquillon et al, 2000; M. Rothermundt et al, 2001; S. Akhondzadeh et al, 2009]. Показано, что воспалительный цитокин (ИЛ-$_{1\beta}$) повышен у больных с депрессиями, что дает основание предположить вовлеченность этого цитокина в генез депрессивных состояний [О.Е. Зубарева с соавт., 2001].

Например, есть данные, что при аффективных нарушениях присутствует иммунологический дисбаланс, который сопровождается увеличением содержания простагландина E_2 и активацией циклооксигеназы-2 [N. Müller, M.J. Schwarz, 2008]. Это подтверждено увеличением уровня простагландина E_2 у больных с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами [C. Song et al, 1998], причем повышенную концентрацию простагландина E_2 у депрессивных больных находят не только в сыворотке крови, но и в слюне и в спинномозговой жидкости [M. Linnoila et al, 1983; J.R. Calabrese et al, 1986; K. Ohishi et al, 1988]. С другой стороны, есть данные, что терапевтический эффект ТЦА и СИОЗС также может отчасти объясняться тем, что данные АД уменьшают образование простагландина E_2, вероятно за счет торможения выброса провоспалительных цитокинов [J.P. Mtabaji et al, 1977; I. Yaron et al, 1999].

На фоне вышеуказанных данных было выдвинуто предположение, что противовоспалительное лечение может оказывать положительный терапевтический эффект при депрессии, причем противовоспалительная терапия может оказаться эффективной не только в отношении депрессии, но и в отношении шизофрении. С другой стороны, известно, что депрессия часто сопровождается воспалительными заболеваниями (такими, как например, синдром раздраженной толстой кишки), которые в свою очередь активизируют периферическую и центральную воспалительную реакцию [B.E. Leonard, 2010]. Поэтому, если воспалительная реакция может лежать в основе патогенеза депрессии, то логично предположить, что назначаемые АД должны обладать определенным противовоспалительным эффектом, что было подтверждено некоторыми исследователями [B.E. Leonard, 2010]. Кроме того, показано, что добавление ЭСТ или ПТ к назначенным АД также приводит к уменьшению воспалительных проявлений, что коррелирует с купированием депрессивной симптоматики [B.E. Leonard, C. Song, 1999; S. Lanquillon et al, 2000]. Есть данные, согласно которым при частичном ответе на АД и неудовлетворительном терапевтическом эффекте в крови параллельно повышается концентрация интерлейкина-6 [A. Sluzewska et al, 1996]. Также известно, что терапия цитокинами (например, интерфероном) вызывает тяжелую депрессию у значительного числа пациентов [R. 2nd De La Garza, G.M. Asnis, 2003]. А вот НПВС, как известно, могут противодействовать побочным эффектам цитокиновых препаратов, в том числе снижать выработку вторичных цитокинов, тормозя каскад воспалительной реакции. Видимо, неслучайно недавние исследования продемонстрировали эффективность ингибиторов циклооксигеназы (ИЦ) для терапии депрессивных расстройств. Рассмотрим имеющиеся данные по каждому препарату.

1) ***Целекоксиб***. Данный препарат чаще других ИЦ попадал в поле зрения исследователей при депрессиях и при ТРД в частности. Есть сообщения об эффективности данного препарата при ТРД в качестве средства потенцирования АД и поддержания ремиссии в течение 5 месяцев после окончания терапии [C.Y. Chen et al, 2010]. В другом исследовании целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в сутки в качестве потенцирующего агента к флуоксетину (20–40 мг/сут) положительно зарекомендовал себя при лечении ТРД [S. Akhondzadeh et al, 2009]. Эффективность этого представителя ИЦ в качестве потенцирующего агента была продемонстрирована и на животных [A.M. Myint et al, 2007]. В другом двойном слепом РКИ показана эффективность целекоксиба в дозе 400 мг/сут при потенцировании ребоксетина в течение 6 недель [N. Müller et al, 2006]. Данная комбинация привела к купированию депрессивной симптоматики, ранее считавшейся «резистентной». Эффективность целекоксиба в качестве потенцирующего агента показана и при БАР [F.G. Nery et al, 2008].
2) ***Диклофенак натрия***. В одном исследовании на крысах было продемонстрировано, что введение данного НПВС приводит к купированию

депрессивной симптоматики и понижению секреции вторичных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2 и других) на фоне терапии интерферонами.

3) ***Ацетилсалициловая кислота***. В единичных исследованиях показана эффективность данного НПВС в качестве потенцирующего агента к СИОЗС на модели депрессии у животных [J. Mendlewicz et al, 2006; N. Brunello et al, 2006].
4) ***Рилузол***. Другой новый подход к противовоспалительной и антидепрессивной терапии связан с попытками снизить активность глутаматергической системы (которая, как известно, активируется воспалительными цитокинами, что может спровоцировать депрессию). Есть исследования, что противосклеротический и противовоспалительный препарат рилузол уменьшает выработку глутамата, и тем самым обладает антидепрессивным эффектом [G. Sancora et al, 2004].

Иммуномодуляторы

За последние 30 лет было накоплено достаточно данных (как клинических, так и экспериментальных), что дисфункция клеточного и гуморального иммунитета играет весьма важную роль при депрессивных расстройствах [M. Maes et al, 1995; C.L. Raison et al, 2006]. Сегодня внимание исследователей приковано к возможной роли воспалительных цитокинов в патогенезе депрессии. Например, есть работы, демонстрирующие, что главный воспалительный цитокин интерлейкин-6 повышен в крови у больных с депрессией [M. Maes et al, 1995]. С другой стороны, приблизительно у 45% пациентов, которые были получали лечение другим воспалительным цитокином — α-интерфероном, были диагностированы симптомы депрессии, которые самостоятельно купировались после окончания цитокиновой терапии [N. Quan, W.A. Banks, 2007]. Известно, что в ответ на воспаление уменьшается выработка ДА [B.E. Leonard, 2010]. Кроме того, воспалительные цитокины могут провоцировать депрессивную симптоматику за счет активации цепи «гипофиз-гипоталамус-надпочечники», тем самым приводя к гиперкортизолемии [O.H. Besedovsky et al, 1991]. В результате этого возникает снижение чувствительности GR, и головной мозг становится резистентным к глюкокортикоидной активации [C.M. Pariante, A.M. Miller, 2001].

Поэтому были сделаны попытки подключить антагонисты цитокинов при лечении депрессии. Например, есть исследования, согласно которым антагонисты ФНО, такие как *этанерцепт* и *инфликсимаб*, способны уменьшать симптомы депрессии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями (например, ревматоидным артритом или псориазом) [S.D. Matthias, 2000; G.R. Lichtenstein, 2008].

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ И ХОЛИНОСТИМУЛЯТОРЫ

Центральные холиноблокаторы

Как известно, холинергическая передача может происходить через мускариновые (имеется 5 подтипов) или никотиновые (имеется 17 подтипов) АХ рецепторы. Давно доказано, что АХ вовлечен в процессы внимания и памяти [R.H. Howland, 2009]. Известно, так же, что холинергическая система является одной из нейромедиаторных систем участвующих в патофизиологических механизмах аффективных нарушений (за счет дисбаланса между центральной холинергической и адренергической нейромедиаторными системами) [D.S. Janowsky, D.H. Overstreet, 1995; M.L. Furey, W.C. Drevets, 2006]. Поэтому согласно этой гипотезе, депрессия может быть результатом холинергической активности в головной мозге, а мания, наоборот, проявляется преобладанием адренергической системы [R.H. Howland, 2009]. Есть данные, что полиморфизм мускариновых рецепторов связан с повышенной заболеваемостью депрессией [D.E. Comings et al, 2002]. Учитывая, тот факт, что центральные холинолитики уменьшают холинергическую активность, это в свое время послужило толчком к их применению в терапии депрессивных расстройств.

Есть данные, что холинолитики повышают настроение как у депрессивных больных, так и у пациентов с нормальным аффективным фоном [R.H. Howland, 2010]. Известно, что некоторые ТЦА оказывают мощное антимускариновое действие [E. Richelson et al, 1983], но некоторые авторы считают, что эти эффекты в первую очередь интересуют нас в качестве побочных эффектов, и не играют роли в терапевтическом эффекте ТЦА и не способствуют их терапевтической эффективности [P.L. Delgado, 2004].

1) ***Скополамина гидробромид***. Скополамин дает быстрый и надежный антидепрессивный эффект у пациентов с депрессивными фазами на фоне БАР и РДР [M.L. Furey, W. C. Drevets, 2006]. Есть данные, что блокада м-холинорецепторов при помощи скополамина приводит к большему антидепрессивному действию у мужчин, нежели у женщин [M.L. Furey et al, 2010]. Так, в двойном слепом РКИ доказана эффективность скополамина в дозе 4 мкг/кг в/в по сравнению с плацебо у больных с ТРД [M.L. Furey, W.C. Drevets, 2006]. Эффективность скополамина показана не только в качестве АД, но и в качестве гипнотика у больных с алкогольной зависимостью [J.C. Gillin et al, 1991]. Эффективность скополамина доказана РКИ при БДР и БАР в качестве монотерапии по сравнению с плацебо [M.L. Furey, W.C. Drevets, 2006; W.C. Drevets, M.L. Furey, 2010].
2) ***Атропина сульфат (Атропинокоматозная терапия)***[*]. Методика АКТ основана на парентеральном введении в организм пациента высоких и сверхвысоких доз концентрированного раствора атропина

[*] Раздел взят из книги Ю.В. Быкова «Резистентные к терапии депрессии» (2009).

сульфата, в результате чего возникает делириозное (реже) или коматозное (чаще) состояние, обладающее лечебным терапевтическим эффектом. Точный механизм терапевтического эффекта АКТ при лечении психических заболеваний на сегодняшний день остается неизвестным [Ю.В. Быков, А.И. Нельсон, 2005]. Основными механизмами лечебного действия считаются вегетативная защитная мобилизация и диффузное, массивное и продолжительное состояние защитного торможения. Процедуры АКТ обычно проводят в утренние часы через день, 3 раза в неделю; на курс 15–25 сеансов. Начальная коматозная доза атропина составляет от 75 до 125 мг. Каждую последующую дозу атропина повышают на 12,5–25 мг, достигая таким образом к концу курса максимальных доз (275–300 мг). К проведению АКТ приступают, как правило, на фоне ранее проведенного безуспешного медикаментозного лечения психических расстройств или при резистентности пациентов к психотропным препаратам. Что касается непосредственно ТРД, то эффективность применения АКТ при данной патологии была показана как при применении делириозных, так и коматозных доз атропина. Так, по данным В.А. Буйкова (2000) у половины пожилых больных с резистентной депрессивно-деперсонализационной симптоматикой удавалось с помощью АКТ достигнуть долгожданной ремиссии. Методика АКТ, несмотря на имеющиеся научные публикации и значительный практический опыт ее применения, в настоящее время используется крайне ограниченно, что необоснованно обедняет терапевтический арсенал психиатрии. Виной тому, по видимому, является определенный страх перед этой процедурой (основанный на якобы большом количестве осложнений от этой методики, «запрете» применения метода в нашей стране), хотя нет никаких научных оснований считать АКТ методом, вызывающим тяжелые и/или стойкие негативные последствия, к тому же на сегодняшний день в России не существует никаких официальных документов, запрещающих применение АКТ в психиатрической и наркологической практике.

3) ***Акинетон***. Данные по этому препарату противоречивые. Например, одни авторы не увидели антидепрессивного эффекта у акинетона по сравнению с плацебо [J.C. Gillin et al, 1995]. Или же, наоборот — в открытом, двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании, акинетон был эффективен при купировании депрессивной симптоматики у шести женщин с депрессивным расстройством [H. Beckmann, H.W. Moises, 1982], так как и в другом пилотном исследовании акинетон показал свою эффективность у десяти депрессивных больных [S. Kasper et al, 1981].

Ингибиторы АХЭ

Здесь описываются вещества, снижающие активность фермента ацетилхолинестеразы (АХЭ) и тем самым повышающие уровень нейромедиатора АХ в организме.

1) ***Галантамин***. Исследования показывают, что галантамин, в дополнение к усилению холинергической нейротрансмиссии через никотиновые рецепторы АХ, может косвенно влиять на некоторые другие системы нейромедиаторов, и, возможно, модулировать активность 5-НТ, ДА и глутамата [J.A. Court et al, 2000]. Таким образом, вполне возможно, что галантамин, используемый в лечении деменции, может также иметь некоторые антидепрессивные эффекты [K. Alagiakrishnan, 2010]. Есть сообщения о применении галантамина в качестве потенцирующего агента при БДР [S. Elgamal, G. MacQueen, 2008]. Также была сделана попытка применения галантамина в качестве потенцирующего агента у пожилых пациентов с депрессивными расстройствами, отягощенными когнитивными нарушениями [P.E. 3rd Holtzheimer et al, 2008]. К сожалению, авторы в данном исследовании не увидели положительного эффекта.
2) ***Донепезил***. Известно, что данный препарат может предотвращать когнитивные нарушения у пожилых пациентов [S. Salloway et al, 2004], особенно у пациентов с депрессивными расстройствами [P.H. Lu et al, 2009]. Этот препарат также улучшает мозговое кровообращение [C.F. 3rd Reynolds et al, 2011], нарушение которого, как известно, лежит в основе сосудистой деменции [F. Nobili et al, 2002] и, возможно, играет роль в патогенезе самой депрессии [G.S. Alexopoulos et al, 1997]. В одном исследовании [C.F. 3rd Reynolds et al, 2011] донепезил назначали в течение 2 лет, чтобы сравнить его качества потенцирующего агента по сравнению с плацебо. Результаты этого исследования дали авторам основание рекомендовать его с положительной точки зрения. Донезепил назначается 1 раз в сутки, хорошо переносится и имеет очень мало побочных эффектов. В другом исследовании также продемонстрировано, что добавление донезепила у пожилых пациентов во время или после курса АД уменьшило проявления когнитивных нарушений и повысило эффективность лечения депрессии [G.H. Pelton et al, 2008]. Также был опыт применения донепезила в лечении резистентных форм БАР [T. Burt et al, 1999].
3) ***Ривастигмин***. Есть единичные исследования, показывающие, что добавление этого препарата к флуоксетину уменьшало когнитивные нарушения и повышало эффективность лечения депрессии у пациентов с болезнью Альцгеймера [A. Mowla et al, 2007].

ОПИОИДЫ И ОПИОИДНЫЕ АНТАГОНИСТЫ

Опиоиды

Попытки лечения депрессий при помощи настойки опия известны достаточно давно. В середине прошлого века советские психиатры рекомендовали по 5–30 капель настойки опия 3 раза в сутки при лечении депрессивных расстройств [В.М. Банщиков, Т.А. Невзорова, 1964]. Значительное количество исследований на животных и, в меньшей степени, исследований на человеке

продемонстрировали, что функциональные расстройства в опиоидной системе могут быть вовлечены в патофизиологию депрессии [C. Vilpoux et al, 2002; E. Berrocoso et al, 2009]. Например, есть исследования, показывающие снижение концентрации ß-эндорфина у больных с депрессиями, причем его уровень нормализовался после лечения флуоксетином [D. Djurović et al, 1999]. Также есть работы, показывающие эффективность введения экзогенного ß-эндорфина у больных с депрессиями [N.S. Kline et al, 1977; R.H. Gerner et al, 1980]. К тому же известно, что многие классические АД прямо или косвенно оказывают влияние на опиоидную систему [R.H. Howland, 2010]. С другой стороны, есть доказательства, подтверждающие антидепрессивную эффективность непосредственно самих опиоидов [J.A. Bodkin et al, 1994; A.L. Stoll, S. Rueter, 1999]. Кроме этого, есть несколько сообщений, показывающих, что опиоиды могут вызывать манию, что также является косвенным свидетельством возможного наличия у них антидепрессивной активности [C.B. Schaffer et al, 2007].

Еще с 1970-х годов прошлого века такие опиоиды, как *циклозоцин, бупренорфин, оксикодон* и *оксиморфон* были предложены для борьбы с ТРД [M. Fink et al, 1970; H.M. Emrich, 1982; J.A. Bodkin et al, 1995; A.L. Stoll, S. Rueter, 1999]. Сегодня *трамадол* и *бупренорфин* в США официально утверждены в качестве средств для лечения депрессий. Эти опиоиды, являющиеся смешанными агонистами-антагонистами, дают меньший эйфоризирующий эффект, а значит и меньший риск развития зависимости по сравнению с чистыми опиоидными агонистами. Также при лечении депрессивных расстройств применяют и другие μ-опиоидные агонисты: *оксикодон, оксиморфон, кодеин*.

Важно, что опиоиды применяют не только в качестве потенцирующих агентов АД, но и как фактическое долговременное решение проблемы для определенного подкласса резистентных депрессивных больных, не отвечающих на АД, но дающих четкий, стабильный во времени ответ на опиоиды, без признаков стремления к злоупотреблению или их немедицинскому потреблению [R.H. Howland, 2010]. Кроме того, опиоиды могут кратковременно применяться и в «нерезистентной депрессивной популяции» — при тяжелых депрессиях с выраженной тоской, тревогой, ажитацией, высоким риском суицида, при отказе больного от ЭСТ или при недоступности ЭСТ для больного. Опиоиды в этом случае могут быть использованы для спасения жизни пациентов, предотвращая суициды до начала действия АД [R.H. Howland, 2010]. Назначение бупренорфина оказалось эффективным в купировании депрессивной симптоматики у больных с ТРД, не имеющих опиоидной зависимости в анамнезе [J.A. Bodkin, 1995].

Интересны данные о применении опиоидов в качестве АД или потенцирующих агентов АД у больных с опиоидной зависимостью. Известно, что бупренорфин одобрен для анальгезии при проведении УБОД у лиц с опиоидной зависимостью. В то же время при опиоидной зависимости на стадии ремиссии отчетливо проявляется депрессивная симптоматика [E.M. Jutkiewicz, 2006]. Показано, что на фоне применения бупренорфина в течение одного месяца параллельно купировалась депрессивная симптоматика у больных с

опиоидной зависимостью [T.R. Kosten et al, 1990]. В одном из исследований описаны 3 больных, имевших в анамнезе опиоидную зависимость, которые на фоне ремиссии опиоидной зависимости получили лечение бупренорфином по поводу ТРД без возобновления злоупотребления опиоидами в дальнейшем [A.L. Stoll, S. Rueter, 1999]. Таким образом, наличие опиоидной зависимости в анамнезе не обязательно должно рассматриваться как противопоказание к лечению опиоидами ТРД.

Кроме этого, опиоиды могут быть рекомендованы при депрессиях, сочетающихся с хроническим болевым синдромом. Характерно, что дозы опиоидов, оказывающие заметное антидепрессивное действие, в 2–3 раза ниже доз, которые эйфоризируют и используются рекреационно. И доза опиоидов при их применении по строгим показаниям при лечении ТРД либо не растет, либо растет очень медленно (по сравнению с лицами с опиоидной зависимостью) и только до определенных пределов — так же как и у больных с сильной хронической болью.

Опиоидные антагонисты

1) ***Налтрексон***. Антагонист наркотических анальгетиков, наибольшее сродство имеет к μ- и к-рецепторам. Помимо своих основных фармакологических свойств, данный препарат рассматривается как корректор патологического влечения к опиоидам и алкоголю. Как известно, существует схожесть в патофизиологии депрессивных расстройств и зависимости от ПАВ. Однако данные о влиянии налтрексона на аффективную сферу у больных с алкогольной и наркотической зависимостью разноречивы [M. Schürks et al, 2005]. Показано, что назначение налтрексона благоприятно влияет на депрессивную симптоматику у больных с никотиновой зависимостью на стадии формирования ремиссии [Z. Walsh et al, 2008]. Есть редкие сообщения о применении налтрексона для потенцирования пароксетина при лечении ТРД [R. Amiaz et al, 1999]. Также есть исследования, демонстрирующие антидепрессивную эффективность налтрексона в предменструальном периоде у женщин [C.J. Chuong et al, 1988]. Учитывая, что схожими эффектами при данной патологии обладают и СИОЗС, выдвинуто предположение, что налтрексон может активизировать 5-НТ рецепторы. Налтрексон в высоких дозах (100–250 мг/сут) также эффективен при деперсонализации и дереализации, аутоагрессивном поведении, компульсивном переедании и др.
2) ***Налоксон***. «Чистый» опиоидный антагонист. Налоксон не попадал в поле исследователей в качестве потенцирующего агента. Похоже, что был единственный опыт лечения депрессивных расстройств при помощи назначения налоксона в качестве монотерапии в дозе 0,4–0,8 мг в течение 6 дней. Однако, несмотря на повышение концентрации 5-НТ и эндорфина по ходу терапии, исследователи не отметили клинического улучшения в состоянии пациентов [L. Terenius et al, 1977]. Вместе с тем, как уже отмечалось нами в главе 2 в разделе, посвященном депер-

сонализации, внутривенное вливание высоких доз налоксона (до 10 мг/сут) может быть весьма эффективным при лечении деперсонализации и дереализации и может позволить снять резистентность к АД при ТРД с деперсонализационно-дереализационным синдромом.

АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ НИКОТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Связь между депрессией и никотиновой зависимостью хорошо известна и составляет в целом 50–60% [Y.S. Mineur, M.R. Picciotto, 2010]. Как мы помним дисбаланс в холинергической системе мозга может лежать в этиологии депрессии [R.D. Shytle et al, 2002], а о роли в этом процессе ацетилхолина — мы говорили выше по тексту. Кроме того есть данные о выработке эндогенного никотина, подобно тому, как это происходит со стрихнином, морфином и кодеином, и расстройства эндогенной никотинергической системы также могут быть вовлечено в патофизиологию депрессивных расстройств [A. Ravikumar et al, 2000]. В этом же разделе мы прицельно остановимся на никотиновых рецепторах и основных представителях этой группы.

1) ***Мекамиламин***. Неселективный антагонист никотиновых рецепторов. Антидепрессивная активность показана как на животных [R.L. Rabenstein et al, 2006], так и на людях, при лечении депрессивных симптомов у больных с болезнью Туррета [A.A. Silver et al, 2001]. Есть исследования, рассматривающие мекамиламин в качестве потенцирующего агента СИОЗС при неэффективности последних [T.P. George et al, 2008], в настоящее время проводится РКИ по использованию мекамиламина при лечении ТРД.
2) ***Цитизин***. Частичный никотиновый агонист. Продемонстрирована антидепрессивная активность этого препарата на животных [Y.S. Mineur et al, 2007].
3) ***Варениклин***. Частичный агонист никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, применяется для лечения никотиновой зависимости. Есть данные, согласно которым этот препарат купирует депрессивные симптомы у курильщиков [N.S. Philip et al, 2009]. Препарат также положительно зарекомендовал себя в качестве потенцирующего агента СИОЗС [T.P. George et al, 2008].
4) ***Никотиновый пластырь***. Клинические исследования продемонстрировали, что никотиновый пластырь уменьшает депрессивные симптомы даже у пациентов без никотиновой зависимости [R.J. Salín-Pascual et al, 1995]. Показано, что при длительном приеме низких доз никотина уменьшается чувствительность никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, что может лежать в основе терапевтического антидепрессивного эффекта [V.I. Pidoplichko et al, 1997].

АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ СИСТЕМЫ АМИДОВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

О роли системы амидов жирных кислот в регуляции таких важных физиологических функций [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders..., 1994], как сон, настроение, аппетит, либидо, внимание, обучение и память, уровень тревожности, реакция на стресс и боль, иммунологические реакции и воспаление, репродуктивная функция, тонус гладких мышц и перистальтика кишечника, стало известно сравнительно недавно, с открытием специфических рецепторов для них и их подтипов CB_1 и CB_2, распределенных соответственно преимущественно в нервной системе (CB_1) и на клетках иммунной системы, клетках органов, входящих в репродуктивную систему, гладкомышечных клетках бронхов и ЖКТ (CB_2), и обнаружением их эндогенного лиганда — анандамида [W.A. Devane et al, 1992], являющегося по химическому строению эйкозаноидом, одним из продуктов метаболизма эйкозапентаеновой кислоты (ЭПА), и расщепляемого специфическим ферментом — гидролазой амидов жирных кислот (Fatty Acid Amide Hydrolase, FAAH).

Большое количество рецепторов типа CB_1 находится в таких зонах мозга, как амигдала и другие структуры лимбической системы, ответственные за эмоциональные реакции, гиппокамп, ответственный за память и обучение, гипоталамус и гипофиз, осуществляющие регуляцию и интеграцию работы желез внутренней секреции, центры регуляции аппетита, полового влечения, рвотный центр, ноцицептивные центры таламуса [M. Egertová et al, 2003]. В этих же зонах мозга в норме обнаруживается повышенная концентрация анандамида, что говорит о неслучайности распределения анандамид-чувствительных клеток именно в этих участках и об участии системы амидов жирных кислот в регуляции соответствующих функций.

Показано, что при депрессиях и тревожных состояниях имеет место быть дизрегуляция системы амидов жирных кислот: пониженное содержание анандамида в ликворе и в соответствующих участках мозга, компенсаторное повышение чувствительности CB1 рецепторов, изменения активности FAAH [D. Koethe et al, 2007]. Такие же изменения содержания и метаболизма анандамида в ЦНС обнаруживаются и при различных хронических болевых синдромах, нейропатических болях, при нервной анорексии, при ряде заболеваний, в которых значительную роль играют психосоматические факторы: при синдроме раздраженной толстой кишки, мигрени, фибромиалгии и др.

Существует достаточно много исследований, доказывающих вовлечение системы амидов жирных кислот в патогенез депрессии [R.A. Mangieri, D. Piomelli, 2003]. Есть данные, что гиперфункция этой системы также связана с депрессией, как и гипофункция. Так, существует связь между длительным употреблением Cannabis sativa и суицидальной активностью и депрессией, тревожными состояниями [M.T. Lynskey et al, 2004].

Агонисты амидов жирных кислот

1) ***Дельта-9-тетрагидроканнабинол (Δ-9-THC)***. Малые дозы Δ9-THC и его синтетических аналогов оказывают анксиолитический эффект при тревожных состояниях [F.A. Moreira, B. Lutz, 2008] и антидепрессивный эффект, продемонстрированный на животных [F.R. Bambico et al, 2007]. К сожалению, у людей применение этих препаратов может иметь ограничения в связи с возможным формированием зависимости, ухудшением обучения и памяти [V.M. Saito et al, 2010].
2) ***Набилон***. Есть данные об эффективности этого агониста при БАР [C.H. Ashton et al, 2005].

Антагонисты амидов жирных кислот

Данные о применении препаратов этой группы (***римонабант, тараналбант***) при лечении депрессий ограничены (в связи с их ярко выраженным депрессогенным эффектом). Есть одиночные сообщения, что блокада рецепторов амидов жирных кислот оказывает положительное влияние на познавательные процессы и настроение у больных с СД и метаболическим синдромом [F.A. Moreira, J.A. Crippa, 2009].

АНКСИОЛИТИКИ (АЛ) И ГИПНОТИКИ

Известно, что гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором в ЦНС. Рецепторы ГАМК являются терапевтической мишенью для многих фармакологических агентов: АЛ, гипнотиков, анестетиков, ПЭП, центральных миорелаксантов. Есть исследования, демонстрирующие уменьшение концентрации ГАМК в плазме и в спинномозговой жидкости у больных с депрессиями [J.H. Krystal et al, 2002]. Одна из частых проблем с назначением АЛ заключается в том, что врачи нередко видят только наиболее яркий симптом — тревогу — и лечат его АЛ, не замечая лежащей в основе тревожности депрессии, причем это особенно часто встречается у пожилых больных [A. Berger et al, 2009].

Некоторые авторы считают добавление АЛ в качестве потенцирующих агентов весьма обоснованным и важным в терапии ТРД [T. Furukawa, 1999], однако серьезных РКИ на эту тему пока что нет. Считается, что АЛ в качестве потенцирующих агентов для ТРД могут быть наиболее полезными для атипичной депрессии, которая сопровождается значительной тревогой, психоэмоциональной лабильностью и вегетативными симптомами [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006]. Препараты из этой группы также часто применяют, чтобы уменьшить побочные эффекты АД (беспокойство и бессонницу), соответственно увеличивая терапевтический эффект последних [W.A. Nolen et al, 1993; G.M. Asnis, 1999]. При назначении АЛ необходимо помнить о возможном привыкании к этой группе препаратов (особенно при длительном применении) и быть осторожными в назначении данной группы у пожилых пациентов [P.E. Ciccone, 1987; H.J. Moller 1999; T.A. Furukawa et al, 2001].

Бензодиазепины

На сегодняшний день 7 бензодиазепиновых препаратов одобрены FDA для лечения тревоги в США: это *алпразолам, клоназепам, клоразепат, диазепам, галазепам, лоразепам, оксазепам*. В 2001 году был проведен метаанализ 9 РКИ среди 679 взрослых пациентов, которые находились под наблюдением до 8 недель, с целью отследить эффективность АЛ в качестве потенцирующих агентов для ТРД [T.A. Furukawa et al, 2001].

Считается, что терапевтический ответ на АЛ в лечении ТРД развивается в течение 4 недель. При этом авторы не отметили серьезных побочных эффектов при их добавлении к основной терапии [T.A. Furukawa et al, 2001].

1) ***Алпразолам***. Наиболее часто из одобренных АЛ в поле зрения практиков попадал алпразолам. Рассмотрим работы по этому препарату подробнее. Известно, что алпразолам показал эффективность в лечении депрессивных расстройств на моделях животных [R. Al-Tubuly et al, 2008]. На практике добавление алпразолама рекомендуют у пациентов с СТР, резистентных к назначению ИМАО и ß-блокаторов [J.D. Coplan et al, 1993]. Есть опыт применения этого АЛ при атипичных депрессиях с паническими атаками [R.K. Ries et al, 1983]. Рекомендуется добавление алпразолама у больных с онкологическими заболеваниями (при неблагоприятном прогнозе) с целью купирования тревоги [M. Okamura et al, 2008]. Есть сообщение об эффективности данного АЛ в лечении депрессии в качестве монотерапии при неудачных попытках терапии с помощью АД [T. Singh, M. I. Rajput, 2005].
2) ***Клоназепам***. 7 из 9 исследований продемонстрировали эффективность добавления клоназепама к ТЦА. В одном исследовании показана эффективность добавления клоназепама (0,5–1,0 мг/сут) для повышения терапевтической активности флуоксетина [W.T. Smith et al, 1998]. Есть сообщения об эффективности комбинации ИМАО с клоназепамом при ТРД с приступами тревоги [R.F. Deicken 1987; R.K. Ries, A.K. Wittkowsky, 1986]. Также есть сообщения об успешном использовании клоназепама в качестве потенцирующего агента для СИОЗС (флуоксетин, сертралин) в дозе 2,5–6,0 мг/сут при лечении ТРД [S. Morishita, 2009]. Терапевтический эффект развивался в течение 2–4 недель. Считается, что такая комбинация более эффективна при депрессии в рамках ТРД. Механизм такого потенцирования до сих пор неизвестен.
3) Кроме этого, на практике применяются и другие представители АЛ и гипнотиков, например *феназепам, нитразепам, флунитразепам, бромазепам, триазолам, зопиклон, золпидем*. Однако данных по этим препаратам недостаточно для дачи полноценных практических рекомендаций.

Небензодиазепиновые транквилизаторы

1) ***Буспирон***. Данный АЛ оказывает свое действие за счет частичного агонизма к 5-HT_{1A} рецепторам [J. Barowsky, T.L. Schwartz, 2006], по-

этому при совместном применении этого препарата с ТЦА или СИОЗС происходит усиление серотонинергического эффекта и лучшее купирование депрессивных симптомов [C. Moret, 2005]. Считается, что буспирон имеет антидепрессивные свойства в достаточно высоких дозах (например, до 60–90 мг/сут) [R.H. Howland, 2010]. Также есть исследования, показывающие эффективность назначения буспирона в дозе 20–30 мг/сут у больных с ТРД, после неудачных курсов назначения ТЦА и СИОЗС [F.A. Moreno et al, 1997]. Одни авторы приводят данные об эффективности буспирона при лечении депрессии в пределах 63–68%, без проявления каких либо серьезных побочных эффектов [R.T. Joffe, D.R. Schuller, 1993; E.C. Dimitriou, C.E. Dimitriou, 1998]. Показано, что добавление буспирона дает долгожданный терапевтический результат при неэффективности АД из группы СИОЗС, таких как: флуоксетин, пароксетин и цитилопрам [E.C. Dimitriou, C.E. Dimitriou, 1998]. Другие РКИ не выявили эффективность буспирона в качестве потенцирующего агента СИОЗС по сравнению с плацебо [M. Landén et al, 1998; B.G. Appelberg et al, 2001].

2) ***Этифоксин***. Этот небензодиазепиновый представитель является во Франции одним из самых популярных АЛ [Subject: posts & cores…, 1991]. Этифоксин в отличие от бензодиазепиновых АЛ обладает не только противотревожной и седативной, но и истинной анальгетической активностью, в связи с чем данный препарат снимает нейропатические боли, например, связанные с химиотерапией винкристином [H.U. Zeilhofer, 2009]. Это дает этифоксину преимущество при депрессиях, сочетающихся с болевым синдромом, в частности с винкристиновой полинейропатией [M. Aouad et al, 2009]. Также показано, что этифоксин усиливает нейрогенез и способствует регенерации и функциональному восстановлению периферических нервов при нейропатиях [C. Girard et al, 2008]. По нашим наблюдениям, этифоксин является достаточно мощным АЛ, и в повышенных дозах (300–600 мг/сут) оказывает положительное действие даже при деперсонализационных синдромах, при которых обычно требуются высокие дозы бензодиазепиновых АЛ.
3) ***Гидроксизин***. Этот АЛ положительно зарекомендовал себя при ГТР, однако авторы не рекомендуют его в качестве терапии «first line», в связи с малым количеством исследований по этому вопросу [G. Guaiana et al, 2010]. Однако гидроксизин имеет то преимущество, что он антигистамин, то есть этот препарат особенно эффективен как АЛ при тревоге, сочетающейся с кожным зудом [I. Goutost et al, 2010]. С другой стороны, этот препарат зарекомендовал себя как слабый АЛ. Считается, что он больше вызывает седацию, нежели снимает тревогу [A.S. Avedisova, D.V. Iastrebov, 2007].

НООТРОПЫ И НЕЙРОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Назначение данной группы препаратов чаще всего оправдано при так называемых «сосудистых», «органических» или «старческих» депрессиях. Термин «сосудистая депрессия» был предложен G.S. Alexopoulos и соавт. для обозначения подтипа депрессивных нарушений, которые возникают в пожилом возрасте вследствие цереброваскулярной патологии [G.S. Alexopoulos et al, 1997]. Известно, что сосудистые заболевания, в частности атеросклероз, могут иметь этиологическое значение в возникновении депрессии, и наоборот — депрессивные нарушения оказывают прямое влияние на кардиоваскулярную систему [V. Camus et al, 2004]. Существует все больше доказательств, что микроангиопатия сосудов головного мозга играет важную роль в развитии аффективных расстройств у пожилых пациентов [J.H. Naish et al, 2006]. Антидепрессивные свойства ноотропов могут определяться дофаминомиметическими компонентами в их действии [Э.Б. Арушанян, 2008]. Также существуют косвенные доказательства, что формирование ТРД в пожилом возрасте связанно именно с развитием микроангиопатии. Тем более что компьютерное сканирование находит изменения в мозговом кровообращении у больных с ТРД [J. Davies et al, 2003]. Поэтому неблагоприятный прогноз лечения депрессии у пожилых часто связан с органическими заболеваниями головного мозга [F. Post, 1972; E. Murphy, 1983; A. Wananabe et al, 2004]. Есть данные, что ишемия головного мозга является фактором, ведущим к резистентности по отношению к назначаемым АД при депрессиях [T. Fujikawa et al, 1996]. Некоторые исследователи отмечают благоприятное влияние ноотропов на больных, страдающих различными формами психотической депрессии, и особенно успешно применяют их при расстройствах циклотимического характера средней степени тяжести [Э.Б. Арушанян, 2003]. По мнению этих же авторов, назначение ноотропов при тяжелых тревожно-депрессивных синдромах — бесперспективно.

Показано, что назначение *пирацетама* при комбинированном применении с АД может повысить эффективность последних [М.Д. Машковский с соавт., 1989]. Авторы отмечают, что в данном случае не исключена возможность уменьшения доз АД при их комбинации (эксперименты на животных). Однако встречаются случаи обострения пирацетамом тревоги и раздражительности, бессонницы и даже психотической симптоматики, что следует учитывать при лечении депрессивных расстройств.

Учитывая частую встречаемость при депрессивных расстройствах резидуальной церебральной недостаточности, положительный эффект может оказать дополнительное назначение средств улучшающих мозговое кровообращение. По данным российских авторов, ноотропы могут быть эффективны у депрессивных больных с органическими поражениями головного мозга. Например, *протиаденум* в сочетании с пирацетамом улучшают церебральную микроциркуляцию, что, по мнению авторов, повышает эффективность ПФТ [N.P. Otroshchenko, 2000]. Описана эффективность *ницерголина* при купировании депрессивных расстройств [B. Winblad et al, 2008], особенно в группе

геронтологических пациентов [V. Predescu et al, 1994]. Есть данные, что ницерголин был эффективен при ТРД, отягощенных сосудистым компонентом [A. Watanabe et al, 2004]. Показано, что ницерголин может быть эффективен в потенцировании ДА и НА [L.D. Iliff et al, 1977; A. Moretti, 1985]. Есть сообщения о снижении скорости мозгового кровообращения при назначении сульпирида и пароксетина, что может являться дополнительным показанием к назначению ницерголина [A. Watanabe et al, 2004]. Однако, вместе с тем, следует помнить, что ноотропные и нейрометаболические препараты обладают слабой и неубедительной доказательной базой. Широко распространенная на просторах СНГ практика их рутинного назначения при различных психических расстройствах, в том числе и при депрессиях, не может быть признана оправданной и приводит к излишним финансовым затратам пациента, к приему им избыточного количества лекарств и снижению общего комплайенса к терапии. Отдельных «теплых» слов заслуживает препарат *фонтурацетам*, в отношении которого производитель непосредственно в инструкции декларирует наличие у него антидепрессивной активности (которая никогда не была доказана в РКИ), и который фактически является вовсе не ноотропным препаратом, а психостимулятором и допингом (запрещен Международным антидопинговым комитетом, известен в его списках как *карфедон*). Его применение нередко приводит к опасным последствиям: к развитию зависимости, маниакальным или гипоманиакальным состояниям, психозам, к обострению тревоги, раздражительности и бессонницы, к истощению запасов моноаминов и последующему усугублению депрессии. Непредсказуемым является и анксиолитическое действие таких, вроде бы обладающих АЛ активностью, ноотропных препаратов, как *фенибут, пикамилон*: иногда их применение приводит к парадоксальному усилению тревожности, а фенибут порой способен вызывать даже более тяжелую, более опасную и быстрее развивающуюся зависимость, чем бензодиазепиновые АЛ, при значительно более слабом анксиолитическом эффекте. Таким образом, соотношение эффективности и безопасности не позволяет рекомендовать применение фенибута и, возможно, пикамилона в качестве АЛ и потенциаторов АД, во всяком случае в качестве препаратов первой линии терапии.

АДАПТОГЕНЫ

Фармакологическая группа препаратов природного или искусственного происхождения, способных повышать неспецифическую сопротивляемость организма. Различают адаптогены растительного происхождения (родиола розовая, женьшень, элеутерококк, аралия, астрагал, золототысячник и др.), минерального происхождения (мумие), животного происхождения (в том числе препараты продуктов жизнедеятельности животных), продукты жизнедеятельности пчел (апилак и др.), синтетические (трикрезан) и др.

Применение адаптогенов при депрессиях не является новшеством, в свое время СССР был одной из лидирующих стран применявших эту группу препаратов при аффективных расстройствах. Судя по обзору литературы, посвя-

щенному применению адаптогенов в психиатрической практике, основные показания для назначения этой группы препаратов являются депрессивные расстройства и «астено-депрессивный синдром» [F. Panossian, G. Wikman, 2010].

Антидепрессивный эффект адаптогенов связывают с уменьшением оксидативного стресса, с улучшением иммунитета и нормализацией цитокинового профиля, с влиянием на ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники». Поговорим о наиболее эффективных адаптогенах более подробно.

1) ***Родиола Розовая (золотой корень)***. Есть исследования, демонстрирующие положительный эффект родиолы розовой при депрессивных расстройствах [M.N. Mikhailova, 1983]. Данный препарат назначался по 15 капель 3 раза в день от 1 до 4 месяцев. Помимо купирования депрессивной симптоматики, родиола устраняла инсомнические нарушения и астенические расстройства. В другом исследовании, данный адаптоген уменьшал побочные эффекты АД из группы ТЦА, что приводило к уменьшению времени нахождения в стационаре [V.S. Brichenko et al, 1986]. Продемонстрировано, что радиола понижает общую резистентность организма [A. Kucinskaite et al, 2004].
2) ***Лимонник Китайский***. Есть исследования, которые сообщают о положительном эффекте экстракта лимонника китайского при лечении «астено-депрессивных расстройств» [O.N. Staritsina, 1946]. Так же есть наблюдения о положительном эффекте данного адаптогена при депрессивных расстройствах психогенного и соматического генеза [M.F. Leman, 1952]. Назначение китайского лимонника в пределах 16–40 дней у 22 пациентов привело к подъему настроения, усилению аппетита и физической активности.
3) ***Женьшень Сибирский***. Показано, что данный адаптоген обладает не только антидепрессивными, но и антиоксидантными и иммунокорригирующими свойствами [T. Deyama et al, 2001]. Однако женьшень может провоцировать манию у пациентов с аффективными расстройствами [L.F. Vázquez, I. Agüera-Ortiz, 2002] и психозы [K.G. Joshi, M.D. Faubion, 2005].
4) ***Элеутерококк***. В одном из исследований показана эффективность экстрактов *элеутерококка* и ранее упоминавшейся родиолы розовой (золотого корня) в сочетании с ТЦА [В.С. Бриченко с соавт., 1986]. Авторы отметили, что на фоне данной комбинации уменьшились побочные эффекты ТЦА (запоры, тремор, тахикардия, ГБ) и показали, что наилучший эффект наступает у больных с тревожно-депрессивными и астено-депрессивными состоянии.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАТЕЛИ

Депрессии бывают связаны с хроническими интоксикациями тяжелыми металлами, в том числе латентными, при которых депрессия может быть почти единственным признаком интоксикации и факт интоксикации можно

установить лишь при анализе проб кожи и волос или анализе мочи после пробного введения комплексообразователя. Показано, что хроническая марганцевая интоксикация вызывает пониженное настроение и апатию [Е.Н. Израэль, 1981]. Есть данные, что при хронической ртутной интоксикации выявляется значительная частота депрессивных расстройств [А.С. Охапкин, 1974]. В подобных случаях эффективно специфическое дезинтоксикационное лечение при помощи комплексообразователей, таких, как *унитиол*.

НУТРИЕНТЫ

Нутриентами называют химически разнородную группу веществ, которые встречаются в пище и являются необходимыми для нормального функционирования человеческого организма. К нутриентам относятся макро- и микроэлементы, витамины и витаминоподобные вещества, аминокислоты (белки), жиры и углеводы. Дефицит многих нутриентов может сопровождаться депрессией, усугублять ее или быть ее непосредственной причиной, либо причиной резистентности депрессии к обычному антидепрессивному лечению. С другой стороны, нередко наблюдаемые при депрессиях снижение аппетита вплоть до полной анорексии, патологически повышенное влечение к сладкому, изменения в системе гормональной регуляции (гиперкортизолемия, гиперкатехоламинемия, гиперактивность «ренин-ангиотензин-альдостероновой системы», повышенная секреция вазопрессина и др.), а также нередко встречающаяся коморбидность депрессии с нервной анорексией, нервной булимией, алкоголизмом, наркозависимостью или СД, прием некоторых лекарств могут вызывать у депрессивных больных вторичный дефицит тех или иных нутриентов, что, в свою очередь, может усугублять саму депрессию. Однако только в отношении некоторых нутриентов существуют четкие доказательства их антидепрессивного действия или их способности потенцировать АД, либо доказательства связи их дефицита с депрессией. Рассмотрим имеющиеся данные о роли нутриентов ниже.

Макроэлементы

Биологически значимые элементы, содержание которых в организме составляет более 0,1% и рекомендуемая суточная доза потребления которых составляет более 200 мг/сут. К макронутриентам относят калий, натрий, магний, серу, фосфор и др. Давно известно, что снижение потребления макроэлементов с пищей, приводит к нарушения настроения, есть данные, что такая проблема наиболее выражена у пациентов с ВИЧ-инфекцией [R. Isaac et al, 2008], и в геронтологических группах [J.E. Morley et al, 1988].

1) ***Магний***. Роль недостаточности магния в патофизиологии депрессии и его антидепрессивная активность обсуждается достаточно давно [B. Szewczyk et al, 2008]. Так, показано, что магний является мощным антагонистом рецепторов NMDA, чем и объясняется его антидепрессивный эффект [I. Bresink et al, 1995]. Также есть данные, что магний повышает чувствительность серотониновых 5-HT_{1A} рецепторов

[R. DeVinney, H.H. Wang, 1995]. К тому же показано, что при недостаточном содержании магния в клетках мозга параллельно снижается уровень 5-НТ [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. Есть много работ, показывающих, что магний играет значительную роль в регулировании поведенческих реакций у мышей, а его дефицит приводит в том числе и к развитию аффективных расстройств [B. Szewczyk et al, 2008]. Давно известно, что одной из причин депрессивных расстройств служит недостаточное потребление магния с пищей. Так, из-за изменения состава потребляемой воды и пищи, преобладания в рационе современного человека рафинированных продуктов, консервов и полуфабрикатов, количество потребляемого средним человеком магния снизилось с 450 мг/сут в XIX веке до 250 мг/сут в наше время, при суточной норме не менее 420 мг для мужчин и 320 мг для женщин [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. Еще достаточно давно было показано, что пероральное введение магния дает антидепрессивный эффект у животных. Есть исследования, демонстрирующие низкое содержание магния в спинномозговой жидкости у депрессивных пациентов с суицидальной активностью [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. В противоположность этому есть сообщения о повышении концентрации магния у больных с манией [D. Pavlina et al, 1973] и БАР [G. Chouinard et al, 1990]. Дефицит магния также может быть одной из причин ТРД. Первый доклад о применении магния для лечения депрессий относят к 1921 году, хотя на сегодняшний день существует всего несколько РКИ об этом препарате при терапии данной патологии [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. Показано, что магний является эффективным потенцирующим агентом для ТЦА (имипрамин) при лечении депрессии на фоне СД 2 типа [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. Хотя магний успешно применялся не только в качестве потенцирующего агента к АД, но и положительно зарекомендовал себя при сочетании с АЛ, АП и литием, что приводило к возможности снижения доз последних [A. Heiden et al, 1999]. Считается, что в/в и пероральное назначение магния эффективно у больных с ТРД без развития побочных эффектов [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010]. Однако некоторые авторы при введении магния отдают предпочтение парентеральному пути, так как пероральное назначение может вызывать диарею [G.A. 3rd Eby, K.L. Eby, 2010].

2) ***Калий***. Данных о роли этого электролита в патогенезе депрессии недостаточно. К тому же препараты калия практически не обсуждаются ни в качестве потенцирующих агентов к АД, ни как вещества, обладающие собственной антидепрессивной активностью. Хотя известно, что к признакам недостаточности калия относят развитие депрессии наряду с повышенной сухостью кожи, частыми простудными заболеваниями, ухудшением умственной деятельности, нервозностью, нарушениями сна. Наблюдаемые при депрессии гиперкортизолемия, гиперкатехоламинемия, гиперсимпатикотония и повышенная активность «ренин-ангиотензин-альдостероновой» системы могут вызывать скрытый

дефицит ионов калия в организме. А поскольку калий является в основном внутриклеточным катионом, то уровень калия в плазме может неадекватно отражать общее содержание калия в организме, и не показывать его общий дефицит. По-видимому, назначение препаратов калия может быть уместным в качестве корректора тахикардии при депрессиях и тревожных состояниях, а также тахикардии на фоне приема ТЦА и СИОЗСН (не будем забывать, что вызываемая этими АД повышенная периферическая симпатоадреналовая активность повышает потребность тканей в K+), в качестве корректора мышечной слабости, тремора и парестезий при терапии литием и для улучшения переносимости лития почками, уменьшения его нефротоксичности. Показано назначение препаратов калия и при сопутствующем алкоголизме, при приеме больным тиазидовых диуретиков, петлевых диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота), ацетазоламида, ГКС, сердечных гликозидов и других препаратов, способных вызвать гипокалиемию, а также при отказе от еды, рвоте (в т.ч. в рамках нервной анорексии или булимии), поносе.

3) ***Кальций***. Данных о роли ионов кальция в патогенезе депрессии много, но они достаточно противоречивы. Одни авторы указывают на повышение содержания кальция в ликворе у депрессивных больных, другие на его снижение. Однако имеется достаточное количество клинических данных, указывающих на то, что как гипокальциемия, так и гиперкальциемия (в том числе субклинические формы или формы, проявляющиеся атипичной симптоматикой) могут служить причиной депрессивных состояний, резистентных к обычной терапии. И хотя кальций нельзя считать типичным потенцирующим агентом (этот термин к нему неприменим, поскольку нет данных о повышении им эффективности АД в общей популяции), тем не менее, имеются данные о том, что коррекция выявленных нарушений метаболизма кальция оказывает положительное влияние на депрессивную симптоматику. Так, описан случай 79-летней женщины со смешанной тревожно-депрессивной симптоматикой, развившейся на фоне болезни Крона с выраженной мальабсорбцией кальция и магния и скорректировавшейся после коррекции электролитного дисбаланса, и два случая депрессии на фоне гиперкальциемии у пожилых на фоне злокачественных заболеваний, при которых улучшение наступало после коррекции гиперкальциемии [W. Hewer, H. W. Stark, 2010]. В другом случае депрессия у пожилой женщины была следствием нераспознанного хронического латентного дефицита кальция после перенесенного оперативного вмешательства на паращитовидных железах и купировалась после назначения препаратов кальция [T. Bohrer, J.H. Krannich, 2007]. Также описан случай латентной (нормокальциемической) тетании у молодой женщины, при этом дефицит кальция проявлялся депрессивным синдромом, симптомокомплексом БА и гастроэзофагеальным рефлюксом, без типичных симптомов тетании [B. Wajda et al, 2006]. Следует учи-

тывать, что скрытый дефицит кальция достаточно часто встречается у депрессивных больных (вследствие нередко наблюдаемой адинамии, снижения физической активности и повышенной потери кальция костями, а также снижения аппетита и суточного потребления кальция и необходимых для его усвоения витамина D и белка, вследствие недостаточного УФ облучения кожи, гиперкортизолемии), а также у лиц пожилого и старческого возраста, у страдающих нервной анорексией, булимией, алкоголизмом, хроническим панкреатитом, СД, у женщин в перименопаузе и постменопаузе, особенно при наличии остеопороза, у больных ревматоидным артритом и другими костно-суставными заболеваниями, у беременных вследствие повышенного потребления кальция организмом плода, у больных с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и мальабсорбцией (при болезни Крона, целиакии и др.), хронической диареей. К дефициту кальция может приводить также прием целого ряда лекарственных препаратов, например ИАПФ, ГКС, гормонов ЩЖ, некоторых антибиотиков, некоторых ПЭП (в частности фенитоина). Во всех этих случаях коррекция выявленного дефицита кальция может оказать положительное действие на депрессивную симптоматику. При оценке возможности скрытого дефицита кальция у депрессивного больного следует учитывать, что около 90% общего содержания кальция находятся в костях в виде гидроксиапатита кальция, а более 70% оставшегося количества находятся внутри клеток, а уровень ионизированного кальция в плазме жестко регулируется системой кальцитонин-паратгормон, поэтому уровень кальция в крови не может служить адекватным мерилом его общего содержания в организме, и нормокальциемия еще не означает отсутствия общего дефицита кальция. При наличии факторов риска возможного дефицита кальция (таких, как хронический алкоголизм или недавний запой, перенесенная операция на паращитовидных железах, климакс, хроническая диарея) и нормокальциемии его пероральное назначение, как правило, несет меньше риска, чем неназначение.

4) ***Натрий и хлор***. Натрий и хлор также нельзя назвать истинными потенцирующими агентами, поскольку нет клинических данных, которые бы показывали повышение эффективности АД при увеличении потребления натрия и хлора в общей популяции. Однако, вместе с тем, имеется достаточное количество данных, увязывающих хроническую гипонатриемию и/или гипохлоремию с наличием резистентной к обычной ПФТ депрессивной симптоматики (это является настолько общепризнанным фактом, что A. Little в своей таблице наиболее частых возможных причин депрессии упоминает, в том числе, гипонатриемию). Так, описан случай 75-летней женщины с депрессией, получавшей длительную терапию диуретиками и не отвечавшей на АД. У женщины была обнаружена гипонатриемия и гипохлоремия, и она вышла в ремиссию после отмены диуретиков, повышения потребления соли и назначения хлорида калия [J.W. Taylor, 1979]. Возмож-

ность гипонатриемии и гипохлоремии как сопутствующего и отягощающего фактора или даже как одной из возможных причин депрессии следует иметь в виду в первую очередь у больных алкоголизмом, у получающих аналоги вазопрессина (задержка воды), диуретики (усиленная потеря натрия и хлора почками), ИАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (снижение уровня альдостерона), β-блокаторы, клонидин, метилдофу и некоторые другие препараты, приводящие к уменьшению симпатической стимуляции почек (снижение секреции ренина почками), карбамазепин, препараты лития, АД из группы СИОЗС, а также у страдающих хронической диареей, воспалительными заболеваниями кишечника с мальабсорбцией, у лиц, занимающихся тяжелым физическим трудом, в жаркое время года (ввиду повышенных потерь ионов натрия и хлора с потом), при недостаточности функции коры надпочечников (болезни Аддисона), включая случаи субклинического гипокортицизма, при синдроме неадекватной секреции антидиуретического гормона, злокачественных опухолях с эктопической секрецией вазопрессина, при психогенной полидипсии (избыточном потреблении воды), при нервной анорексии и булимии, особенно сопровождающихся рвотой. Поскольку натрий и хлор являются в основном внеклеточными ионами, лабораторная оценка содержания натрия и хлора в плазме является достаточно корректным мерилом общего содержания ионов натрия и хлора в организме, в отличие от лабораторных показателей содержания магния, калия и кальция в плазме. Нормальное содержание натрия и хлора в плазме практически исключает их общий дефицит в организме.

Микроэлементы

К этой группе относят элементы, содержание которых в организме минимально (менее 0,01%) и суточная потребность которых не превышает 200 мг. Учитывая что микроэлементов в организме содержится гораздо больше (около 30), чем макроэлементов, информации по применению этой группы при лечении депрессивных расстройств имеется достаточно много. Рассмотрим основные представители, попавшие в поле зрения исследователей.

1) ***Цинк***. Как известно, цинк является одним из самых важных микроэлементов в организме человека. Он служит кофактором многих ферментов, отвечающих за работу клеток головного мозга [C.J. Frederickson et al, 2005; B. Szewczyk et al, 2008]. Есть данные, что этот микроэлемент влияет на нейротрансмиссию в ГАМК системе [T.G. Smart et al, 1994], к тому же нельзя забывать, что цинк является важным звеном в метаболизме мелатонина и ДА [R. Sandyk, 1990]. Известно, что недостаточность цинка в головном мозге может приводить к анорексии [B. Szewczyk et al, 2008], снижению познавательных функций, а так же к некоторым неврологическим нарушениям. Еще в середине 90-х годов прошлого века была показана связь между нарушением обмена цинка и развитием депрессии и тревожности

[E.C. Cope, C.W. Levenson, 2010]. Недавние же обзоры показали, что этот микроэлемент обладает самостоятельным антидепрессивным эффектом [G. Nowak et al, 2005; C.W. Levenson, 2006]. Есть данные об успешном применении цинка в качестве потенцирующего агента к АД [M. Siwek et al, 2009]. Так, добавление данного микроэлемента к имипрамину в течение 12 недель показало хорошие результаты по сравнению с плацебо. Эти данные позволили высказать предположение о нарушении метаболизма цинка у больных с ТРД [M. Siwek et al, 2009]. Однако небольшой мета-анализ, охвативший 6 РКИ, посвященных потенцированию цинком АД, выявил слабую доказательную базу в связи с большим разбросом данных в представленных группах исследования [J. Lai, 2011].

2) ***Железо***. Как известно, железо необходимо для обеспечения кислородом и производства энергии в головном мозге (с помощью цитохромоксидазы), а также для синтеза нейротрансмиттеров и миелина. Есть исследования, демонстрирующие связь между снижением концентрации железосвязывающего белка ферритина и развитием депрессии [M. Vahdat Shariatpanaahi et al, 2006]. По мнению японских исследователей, низкое содержание железа в организме предрасполагает к развитию депрессии именно у мужчин, в то время как женщины более толерантны к дефициту железа [S. Yi et al, 2011]. К тому же показана корреляция между степенью снижения железа при ЖДА у грудных детей и детей младшего возраста и степенью выраженности патологических поведенческих реакций и когнитивного дефицита [J.L. Beard et al, 2005]. Также известно, что дефицит железа значительно ухудшает переносимость ряда компонентов ПФТ (АП, некоторых АД) — на фоне дефицита железа чаще развиваются и тяжелее протекают ЭПС, акатизия, синдром беспокойных ног, повышается вероятность ЗНС.
3) ***Хром***. Показано, что добавление хрома улучшает память и способствует устранению когнитивных нарушений у геронтологических пациентов [R. Krikorian et al, 2010]. По другим данным, хром может быть эффективным потенцирующим агентом также при лечении атипичной депрессии и при терапии САР [N. Iovieno et al, 2011]. Продемонстрирована антидепрессивная эффективность данного микроэлемента и на животных. Например, некоторые исследователи выявили возможное влияние хрома на 5-НТ и NMDA рецепторы [A. Piotrowska et al, 2008]. Известно, что добавление хрома при атипичной депрессии уменьшает влечение к сладкому, прибавку в весе и помогает уменьшить сонливость [J.P. Docherty et al, 2005].
4) ***Селен***. Есть данные об использовании этого микроэлемента при профилактике и лечении депрессии [C. Sanmartin et al, 2011]. РКИ доказано, что добавление селена во время беременности приводит к профилактике послеродовой депрессии [N. Mokber et al, 2011]. Показано, что дефицит селена может вызывать суицидальные депрессии и злоупотребление алкоголем у подростков [L. Sher, 2008]. В другом исследо-

вании продемонстрировано, что назначение этого микроэлемента в дозе 100 мкг в течение 5 недель приводит к повышению настроения, по сравнению с плацебо [D. Benton, R. Cook, 1991].

5) ***Ванадий***. Известно, что биохимия ванадия может быть вовлечена в патогенез депрессии [E. Dafnis, S. Sabatini, 1994]. Так, сообщается о повышении уровня этого элемента у пациентов с депрессией [M. Simonoff et al, 1986]. Поэтому снижение потребления ванадия еще в 80-х годах прошлого века рассматривалось как одна из стратегий борьбы с ТРД [S. Levine, 1986]. Но недавние исследования показали эффективность ванадия при лечении депрессии на фоне СД, что помимо стабилизации эмоционального фона приводило к нормализации гликемического профиля [J.Y. Guo et al, 2010].

Витамины

Представители данной группы все чаше попадают в поле зрения исследователей, занимающихся лечением ТРД, в качестве перспективных потенцирующих агентов к АД. Попробуем выяснить, какова возможная роль дефицита различных витаминов в формировании резистентности и чем они нам могут помочь при лечении депрессивных расстройств?

1) ***Витамин D***. Современные данные показывают, что низкий уровень этого витамина в значительной степени связан с риском развития депрессии. Не случайно дефицит витамина D часто встречается у больных с аффективной патологией [D.J. Armstrong et al, 2007]. Показано, что гиповитаминоз D особенно часто может провоцировать депрессию у пожилых людей [Y. Milaneschi et al, 2010]. Механизм, с помощью которого витамин D оказывает антидепрессивный эффект, на сегодняшний день остается непонятным [M.F. Holick, 2007]. Однако есть данные, что витамин D усиливает биосинтез моноаминов и обладает противовоспалительными, антиоксидантными и иммуномодулирующими свойствами. Сообщается об обнаружении в гипоталамусе рецепторов витамина D, которые играют определенную роль в нейроэндокринном механизме развития депрессии [D.W. Eyles et al, 2005]. Напомним, что оценка дефицита витамина D производится по его сывороточному метаболиту 25-гидроксивитамину D [M.F. Holick, 2007]. Считается, что о дефиците витамина D следует говорить при обнаружении его концентрации ниже 20 нг/мл. Так, недостаточность витамина D у детей выражается в проявлении рахита (боли в костях, позднее прорезывание зубов, низкие темпы роста ребенка) или в замедлении психического развития, аутизме [M. Misra et al, 2008]. У взрослых недостаточность этого витамина может проявляться мышечной слабостью, болями в костях, трудностями при ходьбе или частыми падениями [H.S. Powell, D. Greenberg, 2006]. Также лица, страдающие гиповитаминозом D, нередко страдают аутоиммунными заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника или хронической диареей [D.E. Wallis et al, 2008]. Учитывая возможную роль дефицита витами-

на D в развитии депрессивных расстройств, были предприняты попытки терапии депрессии при помощи дополнительного назначения этого витамина. Сделать это можно двумя путями: пероральное восполнение витамина D или солнечные ванны. Есть исследования, демонстрирующие, что назначение витамина D в дозе 800 МЕ приводит к повышению настроения у здоровых лиц по сравнению с плацебо [A.T. Lansdowne, S.C. Provost, 1998]. В другом исследовании показано, что назначение витамина D в высоких дозах 20 000–40 000 МЕ ежедневно в течение года [R. Jorde et al, 2008] привело к купированию депрессивной симптоматики у больных с депрессией, по сравнению с плацебо. В последнее время изучается вопрос о влиянии витамина D на больных с депрессией с избыточной массой тела, СД 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперлипидемией (известно, что дефицит данного витамина задействован в механизмах развития ожирения и дисметаболического синдрома). Назначение витамина D в дозе 2 000 МЕ привело к существенному снижению выраженности депрессивной симптоматики у таких больных [R. Jorde et al, 2008]. Напомним, что форма D_3 в большом количестве находится в жирной рыбе, рыбьем жире и яйцах, форма D_2 — в некоторых грибах. При лекарственной коррекции гиповитаминоза D то рекомендуется «двухступенчатая» схема [M.F. Holick, 2007]. Вначале дается нагрузочная доза — 50 000 МЕ витамина D3 в неделю в течение 8 недель. При последующем определении уровня 25-гидроксивитамина D_3 выше 30 нг/мл, переходят на поддерживающий курс — 50 000 МЕ в режиме 1 раз в месяц. Нельзя забывать и о токсических эффектах передозировки этого витамина, которые проявляются в тошноте, рвоте, запорах и слабости. Это происходит при концентрации 25-гидроксивитамина D_3 в крови выше 150 нг/мл [M.F. Holick, 2007]. Сочетанное воздействие естественного солнечного света (приводящее к биосинтезу витамина D_3 в коже) и легких физических нагрузок является одной из альтернативных методик лечения депрессии [M.F. Holick, 2007]. Как мы помним, 90% витамина D в организме вырабатывается в коже при воздействии солнечного света и лишь 10% поступает с пищей [M.F. Holick, 2004]. Есть сообщения, согласно которым женщины, страдающие эпизодами легкой и умеренной депрессии, получили положительный результат при назначении им 20-минутных прогулок при солнечном свете 5 раз в неделю в течение 8 недель в сочетании с параллельным приемом поливитаминов [S.J. Leppämäki et al, 2002]. По мнению исследователей, пребывание на солнце в течение 5–10 минут 2–3 раза в неделю может поддерживать необходимую концентрацию витамина D_3 в организме [M.F. Holick, 2007]. Однако применимость данной рекомендации во многом зависит от таких факторов, как климатический пояс, погодные условия и время года. К тому же, учитывая, что ультрафиолетовые лучи играют определенную роль в развитии рака кожи,

пребывание на солнце вряд ли можно считать универсальной рекомендацией.

2) ***Витамин B_1***. Этот витамин как средство лечения депрессивных расстройств практически не рассматривается. Есть единичные сообщения, что тиамин может потенцировать группу ТЦА у гериатрических пациентов с когнитивными нарушениями [I.R. Bell et al, 1992]. Однако, вместе с тем, витамин B_1-дефицитные состояния встречаются в клинической практике часто, и особенно распространены у больных алкоголизмом [P.R. Martin et al, 2003], СД [G.L. Page et al, 2011], у больных, потребляющих много сладкого [C. Harper, 2006] (а таковых много среди депрессивных больных, особенно получающих препараты, усиливающие влечение к сладкому, например ТЦА или некоторые ААП). Сегодня классическая форма дефицита тиамина — характерная клиника бери-бери с периферическим полиневритом, застойной ХСН, отеками, кардиомегалией, выраженной артериальной гипотензией — практически не встречается. Однако стали чаще встречаться стертые и атипичные формы, проявляющиеся парестезиями, нарушениями периферического кровообращения или чувствительности, наклонностью к гипотензии и обморокам, нарушениями памяти или разнообразной нервно-психической симптоматикой [M. Hillbom, M. Marttila, 2010], в том числе депрессией. В своей наиболее тяжелой форме дефицит тиамина в ЦНС приводит к развитию так называемой энцефалопатии Вернике-Корсакова (глазодвигательные нарушения, атаксия, депрессия, возбуждение и психоз или апатия, сонливость, оглушенность вплоть до коматозного состояния, впоследствии крайне выраженные и трудно обратимые нарушения памяти, называемые корсаковским психозом из-за сопровождающих их обильных конфабуляций). Описаны атипичные случаи тиаминдефицитных состояний, в частности, состояние больного с нарушением питания вследствие депрессии без характерных признаков энцефалопатии Вернике и наличием лишь изолированной дисфагии [I. Karaiskos et al, 2008], тяжелый сепсис у детей в качестве начального проявления дефицита тиамина и вызванной им иммуносупрессии [Y. Xin et al, 2011]. Описан также случай 63-летней женщины с галлюцинациями, депрессией, бредом преследования, кататоническим ступором и каталепсией без типичных неврологических проявлений дефицита тиамина (глазодвигательных нарушений или атаксии), при этом уровень тиамина в крови был лишь немного ниже нижней границы нормы (19 нг/мл при норме 20–50 нг/мл), а психоз не реагировал на АП, АД и ЭСТ, однако ремиссия наступила после курса в/в введения высоких доз тиамина (150–200 мг/сут), причем через месяц после окончания лечения тиамином в/в психоз рецидивировал несмотря на продолжающееся пероральное введение 150 мг/сут тиамина, и снова ликвидировался после в/в введения тиамина [T. Sasaki et al, 2010]. Авторы, сообщившие об этом случае, подчеркивают вариабельность всасывания тиамина при пероральном введении и важность

именно парентерального назначения в высоких дозах при тиаминдефицитных состояниях, а также возможность низкого содержания тиамина в ЦНС (подтвержденного низким уровнем тиамина в ликворе в сообщенном ими случае) даже при нормальном уровне тиамина в крови на фоне его перорального восполнения и иррелевантность стандартных значений нормального уровня тиамина в крови (20–50 нг/мл) в подобных случаях. Назначение тиамина в случаях, подозрительных на тиаминдефицитное состояние, безусловно, показано и приводит к улучшению, в том числе и в отношении депрессивной симптоматики. Учитывая низкую токсичность тиамина и тяжелые последствия его незамеченного или нелеченого дефицита (необратимые полиневриты, энцефалопатия Вернике, корсаковский психоз, смертность), его профилактическое назначение оправдано при наличии факторов риска тиаминдефицитного состояния, таких, как алкоголизм или СД, нарушения питания, даже при отсутствии настораживающей симптоматики.

3) ***Витамин B_6***. Напомним, что активная форма витамина B_6 — пиридоксаль-5-фосфат — является необходимым кофактором в реакциях декарбоксилирования триптофана и L-дофа, что соответственно влияет на выработку 5-НТ и ДА [F. Winston, 1973]. Однако на сегодняшний день нет четкой уверенности, что дефицит данного витамина задействован в развитии депрессии [A. Sánchez-Villegas et al, 2009]. Но показано, что потребление в пищу достаточного количества витамина B_6 важно в профилактике депрессии у пожилых [K.A. Skarupski et al, 2010]. Также дополнительная терапия витамином B6 показала свою эффективность как при «чистой» шизофрении [V. Lerner et al, 2002], так и при лечении шизофрении, сопровождающейся депрессивными расстройствами
[R. Shiloh et al, 2001]. Однако проведенный мета-анализ 10 работ, посвященных витамину B_6 при лечении депрессий, вынес вердикт, что данный витамин в целом все же, видимо, нельзя рассматривать в качестве эффективного антидепрессивного лечения [A.L. Williams et al, 2005].

4) ***Витамин B_8 (Мио-инозитол)***. Есть данные, что комбинация мио-инозитол+СИОЗС сравнима по антидепрессивной активности с мощной комбинацией ТЦА+ИМАО [B. Nemets et al, 2002]. Также продемонстрирована эффективность данного витамина, как в качестве монотерапии при лечении депрессии, так и в качестве потенцирующего агента к АД [M.J. Taylor et al, 2004]. Есть также данные об эффективности мио-инозитола при различных тревожных расстройствах, в частности при ГТР, ПР и ОКР. По-видимому, потенцирование мио-инозитолом наиболее оправдано при тревожной депрессии или при коморбидности депрессии с тревожными расстройствами. Помимо этого, мио-инозитол способен купировать, смягчать или или предотвращать проявление некоторых побочных эффектов НТ, чье действие сопряжено с истощением внутриклеточных запасов мио-инозитола

(кожные побочные эффекты и полиурия при приеме лития, кожные побочные эффекты неаллергической природы у карбамазепина и вальпроевой кислоты).

5) ***Витамин B_9 (Фолиевая кислота)***. Известно, что фолиевая кислота необходима для биосинтеза 5-НТ, НА и ДА. По-видимому, в этом и заключается возможный механизм ее действия на депрессивную симптоматику [M. Fava, D. Mischoulon, 2009]. Есть данные, что низкий уровень фолиевой кислоты, возможно, может провоцировать развитие депрессии и что уровень фолиевой кислоты коррелирует с выраженностью депрессивной симптоматики [M.E. Payne et al, 2009]. Поэтому дополнительное назначение витамина B_9 в повышенных дозах (порядка 5 мг/сут вместо обычных 1 мг/сут) может быть эффективным средством лечения депрессии и деменции [D. Mischoulon, M.F. Raab, 2007]. Кроме того, приводятся данные, согласно которым у части больных было обнаружено снижение концентрации витаминов B_9 и B_{12}, что послужило причиной резистентности при лечении больных флуоксетином [G.I. Papakostas et al, 2004 (b)]. Интересно, что в японской популяции большее потребление фолиевой кислоты с пищей было связано с меньшим риском развития депрессии, причем только у мужчин, но не у женщин [K. Murakami et al, 2008]. Однако недавний мета-анализ показал недостаточную доказательную базу для назначения фолиевой кислоты при лечении тяжелых и хронических депрессий [C. Lazarou, M. Kapsou, 2010]. Показано, что очень высокие дозы фолиевой кислоты (20 мг/сут) не эффективнее, чем 5 мг/сут, и что при таких дозах фолиевая кислота может проявлять нейротоксичность. Также профилактическое назначение 5 мг/сут фолиевой кислоты снижает вероятность развития побочных эффектов со стороны кожи, волос и ногтей у больных, получающих вальпроаты, карбамазепин, а у беременных, принимающих эти потенциально тератогенные препараты, фолиевая кислота снижает риск развития дефектов нервной трубки у плода. Показано также, что метилфолат, лучше проникающий через ГЭБ по сравнению с фолиевой кислотой, может быть эффективнее в лечении депрессий и в потенцировании АД, чем фолиевая кислота.

6) ***Витамин B_{12} (Цианокобаламин)***. Считается, что этот витамин, так же как и фолиевая кислота, может предотвратить возрастные нарушения в ЦНС, влиять на настроение, и что дефицит его вовлечен в процессы развития деменции [S. Hanna et al, 2009]. Поэтому есть предположение, что низкий уровень витамина B_{12} связан с развитием атаксии, когнитивных нарушений и депрессии [W. Herrmann et al, 2007], особенно у пожилых людей. Есть данные, что низкое потребление этого витамина может спровоцировать депрессию у женщин [A. Sánchez-Villegas et al, 2009]. Антидепрессивный эффект витамина B_{12} объясняется тем, что данный витамин необходим для биосинтеза моноаминов, таких как ДА и 5-НТ [T. Bottiglieri et al, 2000]. Также этот витамин необходим для биосинтеза S-аденозилметионина [B.W. Penninx et al, 2000], а как

мы помним, дефицит данной аминокислоты задействован в патогенезе депрессии, а экзогенный S-аденозилметионин обладает антидепрессивными свойствами. Приводятся случаи псевдорезистентных депрессий, в основе патогенеза которых лежал на самом деле дефицит витамина B_{12}, при этом больные не отвечали на три курса лечения разными АД [N. Kate, 2010]. Определение концентрации уровня B_{12} в крови и последующая коррекция привела к купированию депрессивной симптоматики с последующей успешной терапией АД. Рассмотрим похожие случаи более детально. Например, описан случай псевдорезистентной депрессии, оказавшейся на самом деле дефицитом витамина B_{12}. Депрессия у 68-летней афроамериканской женщины была отягощена суицидальными мыслями, длилась 6 месяцев, безуспешно лечилась сертралином (150 мг/сут) и рисперидоном (2 мг/сут) [S. Hanna et al, 2009]. При детальном обследовании все лабораторные показатели оказались в норме, за исключением резкого снижения в организме уровня витамина B_{12} (ниже 100 пг/мл). Назначенные в последующем инъекции цианокобаламина привели к полному купированию депрессии. В другом сообщении случая [C. Durand et al, 2003] 64-летняя женщина с тяжелейшим депрессивным эпизодом, отягощенным суицидальной активностью, не реагировала практически ни на какие схемы АД. Обнаружение у этой больной выраженной недостаточности витамина B_{12} в организме подтолкнуло французских авторов к заместительной терапии этим витамином в течение 10 дней, что привело к практически полному купированию депрессивной симптоматики. Поэтому некоторые авторы рекомендуют рутинное определение концентрации витамина B_{12} у всех больных с ТРД, особенно имеющих «проблемы с питанием», старше 50 лет, и при деменции [S. Hanna et al, 2009].

7) ***Никотиновая кислота (Витамин РР, ниацин, витамин B_3)***. Несмотря на то, что пеллагру (недостаточность ниацина) в ее выраженной классической форме сегодня можно встретить на практике крайне редко, забывать об этом состоянии никак нельзя, потому что и это заболевание может приводить к резистентным состояниям. Есть данные, что недостаточность ниацина в организме может приводить к депрессии [P.T. Pitche, 2005]. Классическое проявление пеллагры в ее наиболее тяжелой форме выглядит как синдром трех «Д» — деменция, диарея, дерматит. Однако не всегда дефицит ниацина проявляется столь явно, и у больного могут быть не все симптомы из классического симптомокомплекса. Подозревать возможность дефицита ниацина следует в первую очередь у больных алкоголизмом, у пациентов, получающих некоторые противотуберкулезные лекарства (изониазид, этионамид и др.), цитостатики (метотрексат, меркаптопурин), эстрогены и прогестагены. На мысль о возможном дефиците ниацина у депрессивного больного должны наводить когнитивные нарушения, снижение памяти, тревожность или раздражительность, наличие глос-

сита, экземоподобных или эритематозных высыпаний на коже, поносы или синдром раздраженного кишечника. Описан случай атипичного проявления пеллагры с миоклонусом и атаксией у больного алкоголизмом, при этом у него не было классических признаков (ни диареи, ни деменции, ни дерматита) [K. Sakai et al, 2006]. Поэтому всегда следует проявлять настороженность в отношении возможного дефицита ниацина у подобных больных. Показано, что недостаточность ниацина (часто встречающаяся при алкоголизме) может спровоцировать психоз с характерным бредом о «паразитах под кожей», который у алкоголика придется дифференцировать с алкогольным делирием путем дополнительного назначения ниацина [R. Prakash et al, 2008]. Тот же автор, описавший подобный случай у алкоголика, указывает, что недостаточность ниацина может проявляться весьма многообразными психиатрическими симптомами, в том числе раздражительностью, тревогой, депрессией, бессонницей, галлюцинациями. Показано также, что пеллагра может иметь место при нервной анорексии, причем ее наличие усугубляет анорексию и депрессивную симптоматику [J.E. Prousky, 2003]. Имеются также отрывочные сведения о том, что большие дозы никотинамида (порядка 2000–2500 мг/сут) могут оказывать выраженное анксиолитическое действие при тревожных состояниях, в частности, потому, что никотинамид обладает свойствами эндогенного лиганда бензодиазепиновых рецепторов (но, как предполагается, это не единственный механизм его анксиолитического эффекта).

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Омега-3 — класс полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Они содержатся в некоторых морских и растительных жирах и обладают широким действием на различные системы организма. Известно, что данная группа жирных кислот может влиять на обмен 5-НТ, чем, возможно, и обусловлен их антидепрессивный эффект [B. Nemets et al, 2002]. Также считается, что омега-3 ПНЖК влияют на аффективную сферу за счет их противовоспалительных свойств [C. Owen et al, 2008]. К тому же исследования пациентов с БДР показали выраженный дефицит омега-3 ПНЖК [B.M. Ross, 2007]. Давно показано, что существует четкая корреляция между частотой потребления рыбы и депрессивными расстройствами [J.R. Hibbeln, 1998] (неудивительно, что в Исландии отмечается один из самых низких уровней САР) [G. Parker et al, 2006].

Есть исследования, подтверждающие эффективность омега-3 ПНЖК именно при ТРД [B. Nemets, 2004; C. Owen et al, 2008]. Показана эффективность эйкозапентаеновой кислоты в лечении пациентов с ТРД, отягощенной суицидальными попытками и СТР, в течение первого месяца терапии [B.K. Puri et al, 2001]. Также омега-3 ПНЖК могут быть эффективными при монотерапии депрессии у детей, а также при БАР [A.L. Stoll et al, 1999; C. Owen et al, 2008]. Показана эффективность омега-3 ПНЖК в лечении послеродовой депрессии [B. Levant, 2011].

Проведенный мета-анализ 10 контролируемых исследований показал значительную антидепрессивную эффективность омега-3 ПНЖК при депрессивных фазах в рамках РДР и БАР [M. Peet, D.F. Horrobin, 2006]. В большинстве исследований депрессивной фазы в рамках РДР, омега-3 ПНЖК использовались вместе с АД. Авторы обращают внимание, что для потенцирования АД или для достижения самостоятельного антидепрессивного эффекта нужны достаточно большие дозы (например, 0,5–2,8 г/сут). Показана эффективность добавления эйкозапентаеновой кислоты к АД в дозе 2 г/сут по сравнению с плацебо в течение 4 недель, без клинически значимых побочных эффектов [M. Fava et al, 2002; B. Nemets et al, 2002]. В другой работе [M. Peet, D.F. Horrobin, 2002] показана статистически достоверная эффективность эйкозапентаеновой кислоты в качестве потенцирующего агента к АД в дозе 1 г/сут. Также авторы отметили купирование депрессивной симптоматики и тревоги, улучшение сна и коррекцию сексуальной дисфункции. Совсем недавно была показана эффективность омега-3 ПНЖК в дозе 0,4 г/сут в лечении депрессии у детей [H. Nemets et al, 2006] по сравнению с плацебо.

Аминокислоты

Напомним, что недостаточная активность моноаминовых нейромедиаторных систем, в первую очередь серотонинергической — центральный элемент модели патогенеза депрессии на сегодняшний день [S. Meyers, 2000]. Большинство препаратов, используемых для лечения депрессии, увеличивают нейротрансмиссию именно в серотонинергической системе. Общее содержание биохимических предшественников нейромедиаторов в мозговой ткани может повлиять на скорость их биосинтеза, а следовательно и на прогноз лечения депрессии. Рассмотрим основные аминокислоты по отдельности.

1) ***L-триптофан***. Эффективность L-триптофана в качестве АД по мнению разных авторов неоднозначна. Одни авторы продемонстрировали эффективность этой аминокислоты в дозе 3 г/сут по сравнению с плацебо, и исследователи посчитали ее столь же эффективной, как и амитриптилин [J. Thomson et al, 1982]. Другие авторы не обнаружили у L-триптофана антидепрессивного эффекта [G. d'Elia et al, 1978]. Есть исследования, которые не отметили эффективность у L-триптофана только при тяжелых депрессиях, отметив положительный терапевтический ответ при умеренных и легких депрессивных расстройствах [H. Beckmann, S. Kasper, 1983]. Существуют работы, демонстрирующие эффективность L-триптофана в качестве потенцирующего агента к ИМАО [S.N. Young, 1991] и повышение эффективности СИОЗС при ТРД при добавлении триптофана, но таких исследований пока еще недостаточно [R.H. Howland, 2010]. Триптофан в дозе 2–4 г/сут в качестве потенцирующего агента к флуоксетину дал лучший терапевтический результат при сравнении с плацебо [D.D. Levitan et al, 2000]. Вместе с тем, имеются данные о том, что L-триптофан в высоких дозах может приводить к развитию эозинофильного миозита или миокардита, поражениям печени. И хотя все имеющиеся данные об этом отно-

сятся к препаратам L-триптофана одной японской фирмы (видимо, вследствие плохой очистки препарата), тем не менее из соображений безопасности в США и некоторых других странах производство и продажа БАД с L-триптофаном были некоторое время запрещены. В отношении ниже описываемого 5-HTP таких данных о токсичности нет, а, поскольку он взаимозаменяем с L-триптофаном, эффективен в гораздо меньших дозах и представляет собой более близкий к серотонину прекурсор (является результатом первой стадии метаболизма L-триптофана в серотонин), то в настоящее время рекомендуется применять в качестве потенцирующего агента к АД не L-триптофан, а 5-HTP. Стоит заметить также, что как L-триптофан, так и 5-HTP обладают также выраженной противотревожной активностью и эффективны также при коморбидных тревожных расстройствах, в частности ГТР и ОКР, как в качестве самостоятельных агентов, так и в качестве потенциаторов АД, и способны также улучшать сон при приеме на ночь (видимо, вследствие повышения биосинтеза мелатонина).

2) ***5-гидрокситриптофан (5-HTP)***. В 1970–80-х годах в Европе было проведено достаточно много исследований эффективности 5-HTP при лечении депрессий. Одно из первых исследований нашло уменьшение депрессивной симптоматики у 60% пациентов при назначении 5-HTP в дозе 200–300 мг/сут, в то время как группа пациентов, получавших плацебо, не показала никакого улучшения [H.M. van Praag et al, 1972]. Двойное слепое исследование с 5-HTP в дозе 200 мг/сут было также более эффективно, чем плацебо, и почти столь же эффективно, как кломипрамин [H.M. van Praag, 1980]. В других 7 открытых исследованиях, охвативших в общей сложности 350 пациентов, 55% пациентов показали антидепрессивный ответ на 5-HTP [H.M. van Praag, 1981].
3) ***S-аденозил-метионин***. Данная аминокислота распределена по всему мозгу и биохимически связана с работой витаминов B_9 и B_{12}, снижает уровень токсичного гомоцистеина. S-аденозил-метионин взаимодействует с катехоламинами, биогенными аминами, фосфолипидами и нуклеиновыми кислотами, некоторые из которых участвуют в патогенезе депрессии [R. Delle Chiaie et al, 2002]. Показана эффективность данной аминокислоты при сочетании ее с имипрамином, по сравнению с монотерапией классическим АД, причем улучшение наступило через две недели терапии [C. Berlanga et al, 1992]. Никакие побочные эффекты при данной комбинации отмечены не были. Есть исследования, показывающие эффективность S-аденозил-метионина в качестве АД, причем эффективность была близка к некоторым ТЦА [G.M. Bressa, 1994; G.I. Papakostas, 2009]. Показана эффективность S-аденозилметионина в качестве потенцирующего агента для СИОЗС [G.I. Papakostas et al, 2010], без развития побочных эффектов. Другие же авторы отметили расстройства ЖКТ и ГБ при сочетании этой аминокислоты с СИОЗС [J.E. Alpert et al, 2004]. Остаются нерешенными вопросы о механизме действия, биодоступности этой аминокислоты

при ее пероральном применении при депрессии (различие в биодоступности при парентеральном и пероральном применении в 10 раз — 95 и 5% соответственно), к тому же существуют всего несколько РКИ, доказывающих ее эффективность [A.L. Williams et al, 2005; G.I. Papakostas, 2009]. Ввиду низкой биодоступности S-аденозилметионина при его пероральном приеме его рекомендуется вводить как потенцирующий агент или как самостоятельный АД в/м или в/в [G.I. Papakostas, 2009].

АНТИОКСИДАНТЫ

Антиоксиданты — ингибиторы окисления (то есть препараты, способные замедлять окисление). Известно, что «оксидативный стресс» характерен для многих психоневрологических нарушений, в том числе и для БАР и депрессии [A.C. Andreazza et al, 2008]. Многочисленные исследования показывают высокую частоту резкого усиления ПОЛ у больных с БДР [M. Bilici et al, 2001], что приводит к резкому повышению уровня глутамата [Z. Kronfol, D. Remick, 2000], а это может служить дополнительным фактором формирования резистентности.

1) ***Витамин Е (Токоферола ацетат)***. Данные о роли дефицита этого витамина при депрессии неоднозначны. Некоторые исследователи сообщают о низкой концентрации этого витамина при депрессивных расстройствах [H. Tiemeier et al, 2002]. Однако исследование, проведенное голландскими исследователями на выборке более 3800 пациентов с депрессией, не обнаружило корреляции между снижением уровня токоферола и выраженностью депрессивной симптоматики [H. Tiemeier et al, 2002]. Также концентрация токоферола, по мнению других авторов, не коррелировала с депрессией у пожилых пациентов [H. Shibata et al, 1999].
2) ***Коэнзим Q***. Является одним из сильнейших антиоксидантов. Обнаружено снижение концентрации этого антиоксиданта у больных с депрессией, что, по мнению авторов, может служить одной из причин резистентности [M. Maes et al, 2009]. Есть данные, что назначение амитриптилина вызывает снижение содержания коэнзима Q в процессе терапии [A.M. Moreno-Fernández et al, 2011]. Продемонстрирована эффективность данного препарата в комплексной терапии в качестве корректора когнитивных нарушений у больных с депрессиями [V. Bragin et al, 2005].
3) ***Мексидол***. Рассматривается некоторыми российскими авторами в качестве препарата для борьбы с ТРД [Д.И. Малин, 2003]. Препарат попадал в поле зрения российских исследователей также при депрессиях, связанных с СД. Например, положительные результаты применения мексидола продемонстрированы на животных [I.A. Volchegorskiĭ et al, 2005] и у пациентов с диабетической нейропатией [I.A. Volchegorskiĭ et al, 2008]. Однако РКИ по данному препарату никогда не проводились,

а все имеющиеся исследования имеют неудовлетворительное качество, открытый дизайн и проводились исключительно в пределах СНГ. За рубежом данный препарат не известен и не применяется.

ИНЫЕ ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum, «St. John's wort»)

Эффективность зверобоя при лечении тяжелой депрессии (не говоря уже о резистентной) очень мала и находится под большим сомнением [R.C. Shelton et al, 2001; J.W. Jr. Williams, T. Holsinger, 2005]. Есть много исследований, согласно которым о зверобое высказываются отрицательные выводы в качестве его как АД [R.C. Shelton et al, 2001; K. Linde et al, 2005]. Поэтому зарубежные исследователи не рекомендуют зверобой ни в качестве первого и даже второго шага при потенцировании АД. Мета-анализ из 6 исследований показал, что зверобой не превышает свою эффективность по сравнению с СИОЗС, однако указывается, что меньшее количество пациентов прекращают пить зверобой, по сравнению с АД из группы СИОЗС [K. Linde et al, 2005].

И все же некоторые положительные данные о зверобое при лечении депрессивных расстройств существуют. Считается, что терапевтический механизм действия зверобоя обусловлен его влиянием на процессы торможения обратного захвата 5-НТ, НА и ДА. Обычно препарат назначают в дозе 500–1800 мг/сут, в этих дозах зверобой показал одинаковую эффективность по сравнению с ТЦА, при меньшем проценте побочных эффектов [W. Malaty, 2005].

Антагонисты NK_1

Исследователи, занимающиеся изучением патогенеза депрессий, давно обратили внимание на нарушения в системе нейрокининов у депрессивных больных, в частности, нарушения в системе NK_1 (известной также как субстанция Р) — изменения ее содержания в ЦНС и чувствительности рецепторов к ней [N.M. Rupniak, 2002]. Лабораторные исследования показали, что антагонисты NK_1 способны непосредственно стимулировать нейрогенез в гиппокампе и лимбической системе, подобно классическим АД, а также что они вызывают нормализацию работы оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», уменьшение выброса кортизола и АКТГ при экспериментальных моделях депрессии и стресса [D. Kakol-Palm et al, 2008]. Это привело к прицельному исследованию клинической антидепрессивной активности единственного коммерчески доступного на данный момент антагониста NK_1 — апрепитанта, в настоящее время лицензированного для применения в качестве противорвотного препарата при лучевой и химиотерапии, а также для профилактики и купирования послеоперационной тошноты и рвоты. При этом было показано, что апрепитант действительно обладает сильной антидепрессивной активностью и, в связи с особым механизмом действия, может представлять уникальную терапевтическую альтернативу при резистентных

депрессиях (хотя специально его эффективность именно при ТРД пока не исследовалась) [M.S. Kramer et al, 1998; M.S. Kramer et al, 2004]. К сожалению, широкому применению апрепитанта при ТРД препятствует его высокая стоимость. Однако открытие у апрепитанта сильной антидепрессивной активности привело к синтезу нового соединения, являющегося антагонистом NK_1 и предназначенного уже специально для применения именно в качестве АД — касопитанта [R. Di Fabio et al, 2011]. В настоящее время касопитант проходит III фазу клинических испытаний.

Важным дополнительным свойством антагонистов NK_1, в частности апрепитанта, является их сильная противозудная активность при кожном зуде любой этиологии, в том числе, не поддающемся терапии стандартными средствами, такими, как антигистамины, ГКС [P.A. Gerber et al, 2011; O. Mir et al, 2011; D. Levêque et al, 2010]. Это делает применение апрепитанта в качестве антидепрессивного агента особенно уместным при депрессиях, сопровождающихся кожным зудом, и при депрессиях, сочетающихся с заболеваниями, вызывающими зуд (кожные, онкологические и др.).

В экспериментах на животных антагонисты NK_1 проявляют также сильные анальгетические и противовоспалительные свойства, способность купировать нейропатические боли, тормозить нарастание толерантности к опиоидным анальгетикам и уменьшать проявления опиоидной абстиненции, потенцировать анальгетическое действие НПВС и опиоидов. Однако у человека анальгетическая активность апрепитанта и его способность потенцировать НПВС и опиоиды подтверждения пока не получила — в единственном небольшом РКИ апрепитант по этому показателю не отличался от плацебо [B.A. Chizh et al, 2007]. Вместе с тем это не исключает возможности того, что более новые и сильные антагонисты NK_1, такие, как касопитант, будут эффективны при таких состояниях, учитывая важную роль, которую играет медиируемая NK_1 нейропередача при хронических болях, нейропатиях, воспалениях, феномене опиоидной толерантности и опиоидной абстиненции.

Антагонисты глициновых рецепторов (препараты группы стрихнина)

Имеются данные о том, что стрихнин является эндогенным алкалоидом, в небольших (пикомолярных) количествах производимым из L-триптофана клетками животных организмов и человека [A. Ravikumar et al, 2000]. Стрихнин является эндогенным лигандом глициновых рецепторов, проявляющим свойства физиологического антагониста глицина, и регулирует соотношение активности NMDA- и ГАМК-систем, активность Na+/K+-АТФ-азы, возбудимость нейронов. Показано повышение содержания эндогенного стрихнина в организме при эпилепсии, болезни Паркинсона, маниакальной фазе БАР, депрессиях, протекающих с тревогой, страхом, возбуждением, психическим напряжением, и снижение содержания стрихнина при вяло-апатических, заторможенных, анергических депрессиях [R.K. Kurup, P.A. Kurup, 2002]. Вводимый экзогенно в фармакологических дозах стрихнин повышает аппетит, секрецию, усиливает моторику ЖКТ, оказывает анаболическое действие (по-

вышает синтез белков в печени и мышцах), снимает утомляемость, повышает АД, ЧСС, ЧДД, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга и ЦНС, остроту органов чувств (зрения, слуха, обоняния). В течение многих десятилетий стрихнин (алкалоид чилибухи) и аналогичные по действию алкалоиды секуринеги (секуринин) и эхинопсиса (эхинопсин) использовались в качестве дыхательных и сердечных аналептиков, а также неспецифических стимуляторов и анаболиков при астенических состояниях, при кахексии, анорексии, в фазе реконвалесценции после инфекционных и тяжелых истощающих соматических заболеваний, при артериальной гипотензии, наклонности к обморокам, при параличах, парезах, некоторых нарушениях зрения (амблиопия, амавроз) и слуха. До запрещения применения стрихнина спортсменами он иногда использовался ими в качестве допинга, анаболика и ПС (так, известен случай дисквалификации китайской волейболистки Ву Дан за применение стрихнина в 1992 году на Олимпиаде в Барселоне). Рядом старых советских авторов рекомендовалось применение стрихнина, секуринина или эхинопсина в качестве общеукрепляющих и тонизирующих средств не только при «неврастении с быстрой утомляемостью», но и в фазе восстановления после депрессий, при остаточных явлениях депрессии (астенизация, быстрая утомляемость), для усиления действия АД при вяло-апатических, заторможенных, анергических депрессиях. Важным преимуществом препаратов группы стрихнина по сравнению с ПС (метилфенидатом, амфетамином и в меньшей мере сиднокарбом, пемолином, модафинилом и др.) и кофеином при таких состояниях является отсутствие явлений привыкания, пристрастия и лекарственной зависимости, а также нарастания толерантности. К сожалению, из-за потенциально высокой токсичности и склонности к кумуляции при длительном применении стрихнин, секуринин и эхинопсин в настоящее время сняты с производства либо не поставляются в Россию.

Таблица 4.1

Потенцирующие агенты в лечении ТРД с позиций ДМ

Потенцирующий агент	***Уровень доказательности***
Нормотимики	
Препараты лития	A
Противоэпилептические препараты	
Ламотриджин	B
Карбамазепин	B
Окскарбазепин	B
Прегабалин	C
Габапентин	C
Топирамат	C
Леветирацетам	C
Вальпроаты	C
Зонисамид	D
Тиагабин	C
Вигабатрин	D
Блокаторы кальциевых каналов	
Верапамил	C

Потенцирующий агент	***Уровень доказательности***
Нимодипин	C
Психостимуляторы	
Модафинил	C
Сиднокарб	C
Метилфенидат	C
Декстроамфетамин	C
Пемолин	C
ß-адреноблокаторы	
Пиндолол	C
β-адреностимуляторы	
Кленбутерол	D
Сальбутамол	D
А-адреноблокаторы	
Пирроксан	D
Йохимбин	D
Препараты раувольфии	
Резерпин	C
Ингибиторы АПФ	
Каптоприл	D
Квинаприл	D
Эналаприл	D
Периндоприл	D
Лизиноприл	D
Сердечные гликозиды	
Дигоксин	D
Макроэлементы	
Магний	C
Калий	D
Кальций	C (при наличии дефицита)
Натрий, хлор	C (при наличии дефицита)
Микроэлементы	
Цинк	C
Железо	D
Хром	D
Ванадий	D
Витамины	
Витамин D (Холекальциферол)	C (при наличии дефицита), D
Витамин B1 (Тиамин)	C (при наличии дефицита), D
Витамин B3 (Никотиновая кислота или никотинамид, витамин PP)	C (при наличии дефицита), D
Витамин B6 (Пиридоксин)	C (при наличии дефицита), D
Витамин B9 (Фолиевая кислота) или метилфолат	C
Витамин B12 (Цианокобаламин)	C
Омега-3 ПНЖК	C
Аминокислоты	
L-триптофан	C
5-гидрокситриптофан	C
S-аденозил-метионин	C

Потенцирующий агент	***Уровень доказательности***
Антиоксиданты	
Витамин Е	D
Коэнзим Q	D
Мексидол	D
NMDA-агонисты	
Мемантин	D
Ацетилцистеин	C
Циклосерин	C
NMDA-антагонисты	
Кетамин	B
Дофаминергические антагонисты (антипсихотики)	
Оланзапин	B
Рисперидон	C
Палиперидон	C
Зипрасидон	C
Арипипразол	B
Кветиапин	B
Дофаминостимуляторы	
L-дофа	D
Амантадин	C
Перголид	C
Бромокриптин	C
Прамипексол	C
Ропинирол	C
Гормоны щитовидной железы	
Трийодтиронин	B
L-тироксин	B
Эстрогены	B
Андрогены	
Тестостерон	B
Дегидроэпиандростерон	C
Прогестагены	
Мегестрол	D
Минералокортикоиды	
Альдостерон	D
Дезоксикортикостерон	D
Флудрокортизон	D
Антагонисты минералокортикоидов	
Спиронолактон	D
Глюкокортикоиды	
Дексаметазон	C-D
Преднизолон	D
Антиглюкокортикоиды	
Кетоконазол	C
Метирапон	D
Аминоглютетимид	D
Мифепристон	C

Потенцирующий агент	***Уровень доказательности***
Гормоны пинеальной железы	
Мелатонин	B
Гормоны гипоталамуса	
Окситоцин	D
Антагонисты вазопрессина	
Неливаптан	D
Гормоны поджелудочной железы	
Инсулин	C
Инсулин-сенситизаторы (пиоглитазон, розиглитазон)	C
Гормоны гипофиза	
Соматотропин	C
Блокаторы биосинтеза простагландинов	
Целекоксиб	C
Иммуномодуляторы	
Этанерцепт	D
Инфликсимаб	D
Центральные холиноблокаторы	
Скополамин	B
Акинетон	D
Ингибиторы АХЭ	
Галантамин	C
Донепезил	C
Ривастигмин	C
Агонисты и антагонисты никотиновых рецепторов	
Мекамиламин	D
Цитизин	D
Варениклин	D
Никотин (в виде пластыря)	D
Опиоиды	
Бупренорфин	B
Трамадол	B
Опиоидные антагонисты	
Налтрексон	C
Налоксон	C
Агонисты амидов жирных кислот	
Набилон	C
Антагонисты амидов жирных кислот	
Римонабант	D
Бензодиазепины	
Алпразолам	C
Клоназепам	B
Небензодиазепиновые транквилизаторы	
Буспирон	B
Этифоксин	D
Гидроксизин	D

Потенцирующий агент	***Уровень доказательности***
Ноотропы и нейрометаболические препараты	D
Адаптогены	
Родиола розовая	D
Лимонник китайский	D
Женьшень Сибирский	D
Элеутерококк	D
Иные потенцирующие агенты	
Препараты зверобоя продырявленного	C
Антагонисты NK1	
Апрепитант	C
Препараты группы стрихнина (стрихнин, секуринин, эхинопсин)	D

«A» — множество РКИ, есть хорошие мета-обзоры, данные систематически согласуются друг с другом.

«B» — единичные небольшие РКИ, пилотные триалы, данные могут быть разрознены и противоречивы.

«C» — РКИ нет, имеются только case series или единичные case reports (сообщения о случаях эффективности), данные открытых исследований (без рандомизации, двойного слепого контроля).

«D» — нет даже опубликованных кейсов, но имеются expert opinions, educated guesses, т.е. предположения или экспертные мнения о возможной потенциальной эффективности препарата.

Как видно из таблицы 4.1, большинство препаратов, которые могут использоваться в качестве потенцирующих агентов, не имеют должного уровня доказательности для их использования. Наибольшую доказательную базу в отношении их антидепрессивного действия и способности потенцировать АД имеют соли лития, некоторые ПЭП (прежде всего ламотриджин, затем карбамазепин и окскарбазепин) и ААП (прежде всего оланзапин, кветиапин и арипипразол), а также трийодтиронин, тестостерон у мужчин и эстрогены у женщин, затем клоназепам, скополамин и буспирон. Именно они и должны использоваться в первую очередь, как потенцирующие агенты «первой линии». Тем не менее препараты, имеющие уровень доказательности «C» или «D», могут найти применение при ТРД в случае неэффективности потенцирующих агентов первой линии, а также при наличии определенных предикторов возможной эффективности их назначения, указанных в таблице 4.2.

Таблица 4.2

Дозы некоторых наиболее популярных потенцирующих агентов и предикторы эффективности их назначения при лечении ТРД

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
Нормотимики				
Литий	600	900–1200	2400	Биполярная депрессия, атипичная депрессия, выраженная суицидальность
Противоэпилепти-ческие препараты				
Ламотриджин	50	150–300	600 (монотерапия), 400 (в комбинации с вальпроатами), 700 (в комбинации с карбамазепином)	Биполярная депрессия, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ, коморбидность с мигренью
Карбамазепин	400	800	2000	Биполярная депрессия, органическая депрессия, наличие судорожной активности на ЭЭГ
Окскарбазепин	600	1200	2400	Биполярная депрессия, органическая депрессия, наличие судорожной активности на ЭЭГ
Прегабалин	150	300	600	Резистентная инсомния, выраженная тревожность, коморбидность с СТР, ГТР, паническим расстройством, хроническими болевыми синдромами, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Габапентин	900	900–1800	3600	Резистентная инсомния, выраженная тревожность, коморбидность с СТР, ГТР, паническим расстройством или хроническими болевыми синдромами,

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
				органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Топирамат	200	400	1600	ПТСР, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Леветирацетам	1000	1000–2000	3000	Коморбидность с ГТР, СТР, выраженная тревожность, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Вальпроевая кислота	750	1500–2000	60 мг/кг	Биполярная депрессия, коморбидность с паническим расстройством или ГТР, СТР, выраженная тревожность, резистентная инсомния, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ, коморбидность с мигренью
Зонисамид	100	200–300	400 (600)	Биполярная депрессия, органическая депрессия, коморбидность с мигренью, эпилептические изменения на ЭЭГ
Тиагабин	4	32–56	56	Выраженная тревожность, коморбидность с мигренью, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Вигабатрин	1	3	6	Выраженная тревожность, коморбидность с мигренью, органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Фенитоин	100	300	700	Органическая депрессия, эпилептические изменения на ЭЭГ
Блокаторы кальциевых каналов				
Верапамил	180	240	320	Биполярная депрессия, быстрый цикл, коморбидность с гипертонической болезнью, аритмиями, мигренью

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
Нимодипин	120	120	120	Биполярная депрессия, быстрый цикл, коморбидность с гипертонической болезнью, мигренью, депрессии церебрососудистого генеза, постинсультные депрессии
Гормоны щитовидной железы				
Трийодтиронин	10	50–150	200	Биполярная депрессия, атипичная депрессия, гипотиреоз, в том числе субклинический (ТТГ > 1.0–1.5, свободный Т4 в нижней трети нормы), выраженная вялость, сонливость, заторможенность, апатия, когнитивные нарушения, плохая переносимость седативного действия ПФТ, наличие других подозрительных на гипотиреоз симптомов (сухие ломкие волосы, ногти, сухая кожа, отеки, растрескавшиеся пятки, запоры и др.)
L-тироксин	12,5	25–75		Биполярная депрессия, атипичная депрессия, гипотиреоз, в том числе субклинический (ТТГ > 1.0–1.5, свободный Т4 в нижней трети нормы), выраженная вялость, сонливость, заторможенность, апатия, когнитивные нарушения, плохая переносимость седативного действия ПФТ, наличие других подозрительных на гипотиреоз симптомов (сухие ломкие волосы, ногти, сухая кожа, отеки, растрескавшиеся пятки, запоры и др.)
Глюкокортикоиды				
Дексаметазон	4	4	4	Выраженная гиперкортизолемия, патологический дексаметазоновый тест

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
Преднизолон	7,5	7,5	7,5	Субклинический гипокортицизм (уровень кортизола в нижней трети физиологической нормы)
Антиглюкокортикоиды				
Кетоконазол	400	600	800	Выраженная гиперкортизолемия, патологический дексаметазоновый тест
Мифепристон	600	600	600	Выраженная гиперкортизолемия, патологический дексаметазоновый тест, психотическая форма депрессии
Эстрогены				
Эстрадиол	2	2–4	4	Низкий уровень эстрадиола в крови, недоразвитие вторичных половых признаков, климактерический и постклимактерический возраст женщины, наличие у женщины остеопороза, нарушений липидного обмена, понижения минеральной плотности костей при денситометрии и отсутствии противопоказаний к ЭЗТ (семейного онкологического и тромбоэмболического анамнеза)
Андрогены				
Тестостерон	250 мг/мес депо	500 мг/мес депо	500 мг/мес депо	Пожилой и старческий возраст мужчины при отсутствии противопоказаний (аденома или гиперплазия простаты, семейный онкологический анамнез, заболевания печени), гипогонадизм, в том числе субклинический (уровень свободного тестостерона в нижней трети нормы), нарушения липидного обмена у мужчин,

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
				остеопороз у мужчин, выраженное истощение, кахексия, анемия, астения, анорексия у лиц мужского пола, в том числе у ВИЧ-инфицированных и онкологических больных
Опиоидные антагонисты				
Налоксон	1,6	4	10	Коморбидность с деперсонализационным расстройством или тревожными расстройствами, выраженная гиперкортизолемия, патологический дексаметазоновый тест
Налтрексон	50	100	250	Коморбидность с ДПР, алкоголизмом, опиоидной зависимостью (предотвращение рецидивов), ОКР, компульсивным перееданием, наличие у больного неукротимого влечения к самоповреждению (порезы, прижигание сигаретами и т.д.), что в ряде случаев трактуется как своеобразная зависимость от эндогенных опиоидов
Дофаминергические антагонисты				
Оланзапин	2,5	5–15	20	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР
Рисперидон	2	4–6	8	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
Палиперидон	3	6–9	12	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР
Зипрасидон	80	120	160	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР
Арипипразол	2,5	5–10	30	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР
Кветиапин	150	150–300	800	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР, ГТР, СТР, резистентная инсомния
Клозапин	150	150–300	900	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР, резистентная инсомния, ДПР
Амисульприд	50	100	800	Биполярная депрессия, наличие психотической или субпсихотической симптоматики (психотическая депрессия), коморбидность с ОКР

Аугментатор	*Минимальная доза*	*Среднетерапевтические дозы*	*Максимальная доза*	*Предикторы эффективности назначения*
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы				
Галантамин	8	16	24	Коморбидность с болезнью Альцгеймера, другими сенильными деменциями, потенцирование антидепрессивного эффекта и уменьшение когнитивного побочного действия ЭСТ, ТЦА
Донепезил	5	10	10	Коморбидность с болезнью Альцгеймера, другими сенильными деменциями, потенцирование антидепрессивного эффекта и уменьшение когнитивного побочного действия ЭСТ, ТЦА

ГЛАВА 5. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ШАГ ШЕСТОЙ)

Начнем рассмотрение данного шага с предъявления таблицы, где суммируются данные об эффективности нефармакологических методик с позиций ДМ (таблица 5.1).

Таблица 5.1

Биологические и иные методы лечения ТРД с позиций ДМ

Методика	***Уровень доказательности***
Электросудорожная терапия	A
Транскраниальная магнитная стимуляция	A
Глубокая стимуляция мозга	B
Магнито-судорожная терапия	B
Стимуляция блуждающего нерва	B
Атропинокоматозная терапия	C
Эфферентные методики (плазмаферез, экстракорпоральная фармакотерапия, ультрафиолет, лазер и др.)	C
Хронобиологические методики (депривация сна, светотерапия)	A
Лечебный наркоз	B
Дозированная гипоксия	D
Гипербарическая оксигенация	C
Краниоцеребральная гипотермия	C
Физическая активность и спорт	C
Йога, цигун, медитация	D
Массаж	D
Психотерапия	A
Нейрохирургические методы	D

«A» — множество РКИ, есть хорошие мета-обзоры, данные систематически согласуются друг с другом.

«B» — единичные небольшие РКИ, пилотные триалы, данные могут быть разрознены и противоречивы.

«C» — РКИ нет, имеются только case series или единичные case reports (сообщения о случаях эффективности) либо данные открытых исследований (без рандомизации, двойного слепого контроля).

«D» — нет даже опубликованных кейсов, но имеется expert opinion, educated guess — предположение или экспертное мнение о возможной потенциальной эффективности метода.

Многие нефармакологические методы, такие, как ЭСТ, ФИКТ, АКТ, лечебный наркоз, требуют специального оборудования и помещения (кабинета или зала методов ИБТ и ПР) и соответствующего анестезиолого-реаниматологического обеспечения. Опишем основные компоненты, которые минимально необходимо и которые желательно иметь при оснащении подобного кабинета.

1) Одноразовые иглы для в/в, п/к и в/м инъекций разного диаметра и длины, одноразовые шприцы разных размеров, наборы для катетеризации центральных и периферических вен, одноразовые системы для инфузий.
2) Мешок Амбу.
3) Наборы для ларингоскопии (прямые и изогнутые клинки и рукоятки разных размеров). Желательно наличие видеоларингоскопа (например GlideScope или аналогичного) и/или гибкого видеобронхоскопа на случай трудных интубаций.
4) Аппарат ИВЛ или иная наркозно-дыхательная аппаратура (в случае использования для лечебного наркоза — наркозный аппарат, оборудованный испарителями севофлюрана и изофлюрана и газоанализаторами).
5) Лицевые и ларингеальные маски разных размеров и модификаций.
6) Интубационные трубки разных размеров.
7) Набор для экстренной коникотомии.
8) Для проведения пропофолового лечебного наркоза желательно наличие инфузомата с управляемой на основании различных моделей фармакокинетики пропофола скоростью инфузии анестетика.
9) Минимально необходимы для мониторинга жизненно важных параметров пациента автоматический электронный тонометр, электронный термометр, портативный глюкозиметр (для ФИКТ), пульсоксиметр. Желательно наличие реаниматологического монитора с возможностью непрерывной регистрации нескольких каналов ЭКГ, Ад, ЧСС, кожной и ректальной температуры, данных пульсоксиметрии (в идеале — также с наличием возможности капнографии и мониторинга инвазивного Ад), наличие ЭЭГ мониторинга адекватности припадка при ЭСТ, аппарата БИС для оценки глубины наркоза, чрескожного электростимулятора для оценки адекватности дозы релаксанта.
10) Подключенные к наркозно-дыхательной аппаратуре кислородный баллон, баллоны с закисью азота и со сжатым воздухом и/или кислородный концентратор (даже там, где имеется централизованная подача медицинских газов, на случай внезапной аварии в линии подачи газов).
11) Электрический и механический отсосы для удаления бронхиального секрета, слюны и слизи из верхних дыхательных путей.
12) Источники бесперебойного питания для всей жизнеобеспечивающей аппаратуры, аварийное освещение (хотя бы фонарики).
13) Желудочные зонды, наборы для катетеризации мочевого пузыря.
14) Дефибриллятор.
15) Для проведения ЭСТ беременным желательно наличие КТГ и УЗ аппарата для непрерывного мониторинга сердцебиения плода, тонуса матки, движений плода и пуповинного кровотока во время сеанса.
16) Функциональная кровать с возможностью поднятия головного или ножного концов.

Примером хорошо оборудованного кабинета ПР может служить соответствующий кабинет в частной психиатрической клинике г. Одесса, изображенный на рисунке 5.1.

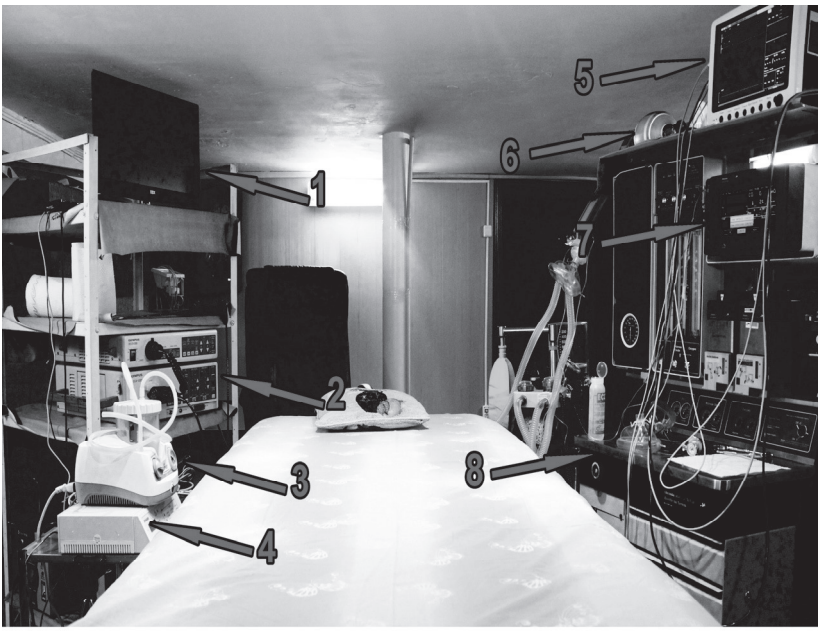


Рис. 5.1. Оборудование кабинета ИБТ и ПР в частной психиатрической клинике г. Одесса (Украина)

1) Монитор для видеобронхоскопа.
2) Бронхоскоп, видеопроцессор, ксеноновый источник света.
3) Аспиратор.
4) Аппарат электросудорожной терапии Niviqure с компьютерным подключением и ЭЭГ-модем.
5) Кардиомонитор с возможностью измерения инвазивного АД.
6) Мешок амбу.
7) Газоанализатор (O_2, CO_2, N_2O_{+5} ингаляционных анестетиков).
8) Наркозный аппарат Ohmeda.

ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ (ЭСТ)

Мы не зря начали тему о нефармакологических методах лечения ТРД именно с ЭСТ. Этот метод уже не одно десятилетие занимает лидирующее место среди всех известных на сегодняшний день методик борьбы с рези-

стентностью. Причем практики любят эту методику не только по причине нередкой работоспособности ЭСТ в случаях, в которых не действуют АД, но и из-за быстроты наступающего терапевтического эффекта (что особенно важно в ургентной психиатрии, при тяжелых, суицидоопасных, жизнеугрожающих состояниях), а также в силу наличия у этого метода преимуществ в тех случаях, когда прием АД невозможен либо вследствие развития выраженных побочных эффектов и непереносимости, либо из-за выраженного возбуждения и ажитации, отсутствия критики, психотического состояния, обуславливающих нонкомплаентность к пероральному приему АД, либо из-за пожилого возраста пациентов, либо при беременности и кормлении грудью, либо при нежелании и отказе пациентов принимать ПФТ, либо при необходимости быстрого эффекта по социальным показаниям [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. Наша положительная точка зрения на целесообразность более широкого применения ЭСТ в терапии депрессий вообще и ТРД в особенности обусловлена не только нашими личными вкусами и большим опытом применения этого метода на практике, но и подтверждена также многочисленными строгими РКИ. Забегая вперед, отметим, что вряд ли какая-нибудь другая нефармакологическая методика имеет столь серьезную доказательную базу своей эффективности. Учитывая многочисленные научные литературные источники, посвященные этой методике, попробуем сконцентрировать внимание читателя именно на эффективности ЭСТ при ТРД. Но вначале напомним основные ключевые моменты по обоснованности и техническому применению ЭСТ на практике.

Вводные факты

Хотя ЭСТ является весьма эффективным методом лечения депрессивных расстройств, представления о методике менялись в течение всего периода существования ЭСТ на практике (более 70 лет). Данная методика широко применялась в 50-х и 60-х годах прошлого века, но в 70-х и 80-х годах произошел спад интереса к ЭСТ, связанный с развитием ПФТ и с политическими гонениями на этот метод по всему миру вследствие возросшей активности антипсихиатрического движения [N.A. Payne, J. Prudic, 2009].

Сегодня мнение в среде профессионалов об этой методике лечения, к счастью, в большей мере положительное, нежели отрицательное. ЭСТ переживает в мире ренессанс, связанный с усовершенствованием безопасности методики и с растущим пониманием ограниченности возможностей ПФТ в среде профессионалов. Так, ежегодно во всем мире ЭСТ получают около 1 000 000 человек [R. Abrams, 2002]. Но, несмотря на то, что в США ЭСТ ежегодно получают около 100 000 пациентов, только 8% американских психиатров отправляют пациентов на этот вид лечения [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. ЭСТ очень популярна в таких странах, как Великобритания, Канада, Китай, Австралия, Новая Зеландия и Нидерланды. Там она проводится по всем канонам современной науки и с применением анестезиологического пособия [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. В других же странах (например, Кения, Индия,

Украина, Россия), ЭСТ до сих пор нередко проводится без надлежащего анестезиологического обеспечения.

Терапевтический эффект ЭСТ осуществляется за счет электровоздействия на головной мозг пациента, с помощью специального медицинского прибора — электроконвульсатора. За время существования метода было изобретено и модифицировано достаточно большое количество таких приборов. На сегодняшний день наиболее современным и универсальным аппаратом считается американский прибор «Thymatron-4». В нашей стране длительно использовавшийся украинский прибор «Эликон-01» давно снят с производства и морально устарел. На данный момент ведется как внедрение новых отечественных аппаратов, так и апробация зарубежных моделей.

Для вызывания лечебных припадков и достижения терапевтического эффекта в современной практике существует 4 основных способа наложения электродов: билатеральное (БЭСТ), бифронтальное, унилатеральное (УЭСТ) и лобно-височное («LART») [А.И. Нельсон, 2005]. Показано, что БЭСТ дает более быстрый и выраженный клинический эффект и чаще оказывается эффективной у больных, чем УЭСТ [H.A. Sackeim et al, 1987]. Однако преимущественное влияние УЭСТ на субдоминантное полушарие представляет меньшую опасность в плане развития когнитивных нарушений [H.A. Sackeim et al, 1991].

Ранее о терапевтической эффективности ЭСТ судили по длительности моторных проявлений эпиприпадка (так называемая «манжеточная методика»), но позднее стало известно, что эффект ЭСТ больше обусловлен генерализацией судорожной активности в головном мозге [M. Fink, J.O. Ottosson, 1980]. Вопросы о дозе тока при электровоздействии и методиках титрования электрического тока адекватно освещены в узкоспециализированной литературе.

Механизм действия

За более чем 70 лет существования ЭСТ на практике сформировалось уже более 100 теорий ее возможного лечебного эффекта [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. С учетом специфики книги нас больше интересует обоснование именно антидепрессивной активности ЭСТ. Показано, что ЭСТ воздействует на многие нейротрансмиттерные механизмы головного мозга. Хорошо известно, что под воздействием ЭСТ происходит увеличение содержания 5-НТ в ЦНС [N. Ramírez et al, 2000]. Также продемонстрировано, что ЭСТ повышает чувствительность 5-НТ_2 и 5-НТ_3 рецепторов в гиппокампе, что приводит к вторичному увеличению выброса нейромедиаторов, таких как глутамат и ГАМК, содержание которых снижено у больных с ТРД [E. Esel et al, 2008]. Также ЭСТ уменьшает активность дофаминергических и норадренергических рецепторов в области голубого пятна и черной субстанции, что приводит к купированию тревожной симптоматики, и одновременно увеличивает содержание ДА и НА в ЦНС [K. Ishihara, M. Sasa, 1999]. Кроме этого, по ходу курса ЭСТ возрастают уровни N-ацетил-аспартата и ацетилхолина [J. Holtzmann et al, 2007]. Известно также, что ЭСТ влияет на иммунологические и нейроэндокринные механизмы, которые, как мы помним, лежат в основе патогенеза

депрессии [S.B. Fluitman et al, 2011]. Показано повышение по ходу курса ЭСТ таких гормонов, как пролактин, окситоцин, вазопрессин, ТТГ, выброс АКТГ и кортизола в момент сеанса и снижение АКТГ и кортизола после успешной ЭСТ [M.S. Nobler, H.A. Sackeim, 2000]. Есть также данные, что ЭСТ увеличивает содержание противовоспалительных цитокинов и BDNF по ходу курса [K. Lehtimäki et al, 2008].

Методика проведения

За последние 50 лет на практике сформировался достаточно четкий алгоритм проведения ЭСТ, проверенный как временем и усилиями врачей-практиков, так и клиническими испытаниями. Современный международный стандарт проведения ЭСТ подразумевает проведение ЭСТ в условиях общей анестезии (премедикация, анестетики, миорелаксанты, ИВЛ, оксигенация), с использованием современного короткоимпульсного электроконвульсатора, имеющего параметры тока с минимальными повреждающими эффектами на головной мозг и с возможностью отслеживания ЭЭГ и ЭКГ по ходу сеанса.

Лабораторные исследования и консультация узких специалистов перед курсом ЭСТ производятся строго по показаниям, а не шаблонно и рутинно. ЭСТ проводится после получения заключения Комиссии Врачей Психиатров и при наличии добровольного информированного согласия пациента (в случае его дееспособности) либо его родственников или опекунов или иных законных представителей (в случае его недееспособности) при плановых показаниях к этому виду терапии. При ургентных состояниях процесс получения согласия на ЭСТ упрощается.

При зарубежном подходе сеанс ЭСТ проводят сразу 2 специалиста, анестезиолог и психиатр. При этом анестезиолог отвечает за надлежащее анестезиологическое обеспечение сеанса, а психиатр — за непосредственно электровоздействие на головной мозг. В нашей стране, а также в некоторых других странах разрешено проведение ЭСТ только одним специалистом.

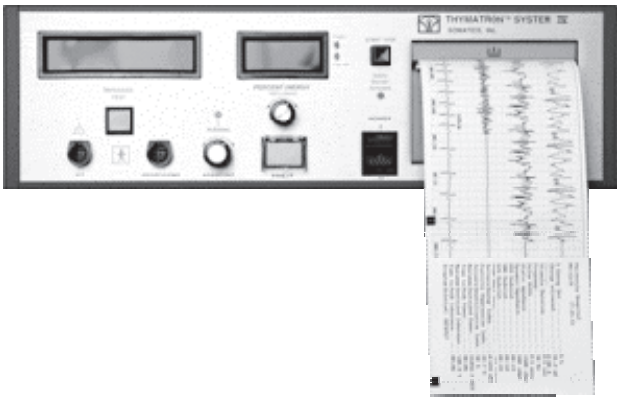


Рис. 5.2. Современный электроконвульсатор «Thymatron-4» (США)

График ЭСТ

Общее количество сеансов при остром курсе ЭСТ обычно варьирует в пределах от 6 до 12 сеансов, иногда до 20–25 сеансов в зависимости от тяжести состояния больного и от скорости наступления клинического эффекта [S.H. Lisanby, 2007]. Отмечено, что первичный клинический эффект можно наблюдать как сразу после проведения нескольких первых процедур (и даже после одной процедуры), так и только после окончания 10 сеанса и более [APA, 2001]. ЭСТ проводится, как правило, либо через день (3 раза в неделю), либо 2 раза в неделю. При крайней тяжести состояния в начале курса ЭСТ может проводиться ежедневно и даже несколько раз в день либо в режиме ММЭСТ (несколько сеансов ЭСТ за один наркоз) в целях достижения максимально быстрого эффекта, однако при этом следует помнить о возможности выраженных когнитивных побочных эффектов. При режиме «2 раза в неделю» эффект наступает несколько позже, чем при режиме «3 раза в неделю», но зато отмечается меньшее количество когнитивных побочных эффектов. В разных странах классически приняты разные режимы ЭСТ — так, в США традиционно ЭСТ назначают в режиме «3 раза в неделю», а в европейских странах чаще принято назначать ЭСТ 2 раза в неделю, если нет крайней ургентности. В зависимости от скорости купирования психопатологического процесса и общего состояния больного и реакции его на поддерживающую ПФТ после окончания курса ЭСТ, после окончания основного (острого) курса ЭСТ необходимо определиться по поводу целесообразности проведения поддерживающего курса ЭСТ, который может осуществляться как стационарно, так и амбулаторно. Основной смысл поддерживающей ЭСТ — поддержание противорецидивного эффекта. Относительно общей длительности курса поддерживающей ЭСТ четких рекомендаций нет, но приводятся данные, что ее длительность в среднем может укладываться в промежуток около 1,5–2 лет [А.И. Нельсон, 2005].

Показания и противопоказания

Показания к ЭСТ бывают экстренными и плановыми. К экстренным показаниям относят ЗНС, фебрильную кататонию, тяжелые депрессии с риском суицида или самоповреждения, психотические состояния с отказом от пищи и/или воды, акинетический криз в рамках БП [APA, 2001]. К плановым показаниям относят в первую очередь депрессивные расстройства [M. Fink, 2001], шизофрению [M. Pandya et al, 2007], БАР, ОКР, маниакальные состояния различного генеза, различные виды психозов (сосудистые, органические, алкогольные) и другие состояния [А.И. Нельсон, 2005]. В неврологии ЭСТ положительно зарекомендовала себя при лечении БП [S.P. Wengel et al, 1997], хронического болевого синдрома [K.G. Rasmussen, T.A. Rummans, 2002], при резистентных формах эпилепсии [E.C. Coffey et al, 1995]. Есть показания для ЭСТ и в наркологической практике — при лечении опиатной [С.Б. Останков, 2002] и алкогольной зависимости [И.Н. Марыныч с соавт., 2004].

Абсолютных противопоказаний к ЭСТ на сегодняшний день нет, к относительным же противопоказаниям можно отнести лишь нестабильную внут-

ричерепную опухоль с высоким риском вклинения [А.И. Нельсон, 2005], или риск для пациента при проведении анестезиологического пособия по шкале ASA (шкала анестезиологического риска Американского общества анестезиологов) между уровнем «4–5» [K.G. Rasmussen et al, 2002].

Основные осложнения

Несмотря на распространенные мифы об опасности ЭСТ и ее необратимых побочных эффектах, на самом деле ЭСТ является достаточно безопасной процедурой. Степень риска при ЭСТ сравнима со степенью риска при любой малой хирургической операции, например, экстракции зуба под общей анестезией. Но, как и при любом терапевтическом вмешательстве, для этого вида лечения характерны определенные осложнения. Перечислим основные из них:

1) ***Ретроградная и антероградная амнезия*** [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. Выраженность когнитивных нарушений зависит от типа наложения электродов (они значительно меньше при УЭСТ), дозы тока, возраста пациентов, вида применяемой анестезии (меньше при анестезии пропофолом и еще меньше при анестезии кетамином), от применяемой параллельно ПФТ. В большинстве случаев когнитивный дефицит проходит максимум через 6 месяцев после окончания курса ЭСТ [A.V. Tess, G.W. Smetana, 2009].
2) ***ГБ*** [S.J. Weiner et al, 1994]. По данным некоторых авторов, такое осложнение встречается с частотой до 45% из общей выборки [APA, 2001]. Чаще встречается при недостаточной миорелаксации и усиленной мышечной работе в ходе сеанса (накопление молочной кислоты), либо при гипоксии или гиперкапнии в ходе сеанса, либо при чрезмерном повышении АД во время симпатической фазы ЭСТ. По понятным причинам реже наблюдается при общей анестезии с использованием кетамина или при добавлении опиоидов, закиси азота с целью снижения дозы основного анестетика.
3) ***Тошнота***. Встречается в пределах 1–23% [P. Gajwani et al, 2006]. Частота тошноты минимальна при включении в премедикацию противорвотных средств и при анестезии пропофолом, выше при использовании тиопентала, севофлюрана и еще выше при анестезии кетамином, добавлении опиоидов, закиси азота.
4) ***Ортостатическая гипотензия*** с падением больных после сеансов, особенно в геронтологических группах и у больных с БП [A.V. Tess, G.W. Smetana, 2009].
5) ***Миалгии*** [P.M. Herriot et al, 1996]. Это осложнение может быть связано как с применением миорелаксанта сукцинилхолина, так и с локальным воздействием электричества на височные мышцы, мышцы челюстей и лица при ЭСТ, а также с неполной релаксацией мышц во время сеанса и интенсивной мышечной работой при припадке [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. По понятным причинам миалгии реже встречаются при использовании в ходе ЭСТ короткодействующих недеполяризую-

щих миорелаксантов вместо сукцинилхолина, а также при применении обладающих анальгетическим действием кетамина, опиоидов, закиси азота.

ЭСТ и ПФТ

Проведение ЭСТ на фоне параллельной ПФТ — практика достаточно распространенная. В настоящее время допускается прием пациентами как АД, так и АП, препаратов лития на фоне ЭСТ (при наличии показаний, конечно) [J.W. Folk et al, 2000] и др. Считается, что сочетание ЭСТ и ТЦА является допустимым и повышает эффективность лечения (известно, что ТЦА понижают судорожный порог) [T.C. Baghai et al, 2006]. Взаимодействие ЭСТ и СИОЗС изучено недостаточно хорошо, хотя есть данные, что данная группа АД может способствовать увеличению длительности припадков [S. Curran, 1995]. Мнение о возможности комбинирования ИМАО и ЭСТ неоднозначно. По некоторым данным, такое взаимодействие может привести к опасным осложнениям, таким, как спутанность сознания, возбуждение [А.И. Нельсон, 2005]. По данным же других авторов, данная комбинация является безопасной [R.B. Ribeiro et al, 2008]. Все препараты, обладающие хотя бы минимальной противоэпилептической активностью (ПЭП, бензодиазепиновые АЛ, этифоксин), перед курсом ЭСТ должны быть отменены (причины понятны). Некоторые авторы рекомендуют отменять литий за 24–48 часов до начала курса ЭСТ [T.J. Dolenc, K.G. Rasmussen, 2005]. Комбинация ЭСТ и АП (как типичных, так и атипичных) является весьма безопасной и допустимой, при этом ЭСТ не только повышает эффективность антипсихотической терапии, но также купирует экстрапирамидные побочные эффекты АП и уменьшает выраженность индуцированной АП вторичной негативной симптоматики [Z. Ding, P.F. White, 2002].

ЭСТ и ТРД

Известно, что вероятность положительного ответа на терапию ЭСТ при депрессиях составляет около 70–90%, по сравнению с 60–70% при лечении АД [ECT Review Group, 2003]. Показано, что средняя скорость наступления терапевтического ответа на ЭСТ на 20% выше, чем у ТЦА и на 45% выше, чем при приеме ИМАО [B.N. Gandaghar et al, 1982]. Есть данные, что эффективность ЭСТ не зависит от терапевтического ответа на АД и групп ранее назначаемых АД [J. Prudic et al, 1996]. Известно, что 80% всех больных, проходящих ЭСТ, имеют диагноз БДР, не поддающегося лечению, то есть ТРД [N.A. Payne, J. Prudic, 2009]. Показано, что 50–60% больных с ТРД имеют ответ на ЭСТ [J. Prudic et al, 1996; H.A. Sackeim et al, 2000], а по некоторым данным, терапевтическая эффективность ЭСТ при ТРД может достигать 90% [APA, 2001]. Показана как краткосрочная эффективность ЭСТ, так и долгосрочная в отношении профилактики и лечения рецидивов [H.A. Sackeim, 1990]. ЭСТ также положительно зарекомендовала себя в качестве дополнительного шага при параллельном назначении ПФТ при ТРД [Е.Ю. Абриталин, 2010].

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ (ТМС)

ТМС была предложена для терапии депрессивных расстройств в 1985 году, как методика, альтернативная ЭСТ, стимулы которой не достигают судорожного порога и оказывают более локальное воздействие на головной мозг [A. Cowey, 2005], вследствие чего данная методика не требует анестезиологического обеспечения, а ее применение не сопряжено с выраженными когнитивными нарушениями. На сегодняшний день за рубежом это весьма популярная методика, о которой можно прочитать практически в любом серьезном учебнике по лечению депрессивных расстройств. Данному методу также посвящено большое количество иностранных работ исследовательского характера. В нашей стране методика ТМС освещается пока что в единичных работах, исходящих в основном из московских клиник. Так, на сегодняшний день, из столицы России исходят целых 3 диссертационные работы: 1) посвященная вопросам ТМС при терапии депрессивных расстройств и ОКР [С.Г. Капилетти, 2003], 2) посвященная сравнительному анализу когнитивных нарушений при ТМС и ЭСТ [О.Д. Пуговкина, 2006], и 3) посвященная лечению обострений хронических непароксизмальных прозопалгий совместно с ЭСТ [О.Н. Фищенко, 2011].

Механизм действия

Предполагается, что в качестве мишени для проявления антидепрессивного действия ТМС служит дорсолатеральная префронтальная кора [M.S. George, 2003]. Считается, что именно эта часть головного мозга задействована в патогенезе депрессии [M.A. Rogers et al, 2004]. Показано, что стимуляция именно левой половины префронтальной коры приводит к выраженному антидепрессивному эффекту при ТРД [R.M. Berman et al, 2000 (b)]. Считается, что именно в левой части коры при депрессии имеется снижение функциональной активности нейронов [S.H. Kennedy et al, 1997]. По данным некоторых авторов, показаниями к назначению повторяющейся ТМС именно на левую часть префронтальной коры должны служить «затяжные апатодинамические, тоскливые и деперсонализационные депрессии» [С.Н. Мосолов с соавт., 2008]. Но есть исследования, демонстрирующие антидепрессивную эффективность и «правосторонней» ТМС [P.B. Fitzgerald et al, 2003].

Терапевтическая эффективность

Спектр возможных терапевтических мишеней для ТМС обширен: аффективные расстройства, ОКР, шизофрения, двигательные нарушения, эпилепсия, болевые синдромы и др. [M.S. George et al, 1999]. Но на сегодня из всех возможных клинических применений ТМС на практике, наибольшее внимание исследователей все-таки привлекает терапия депрессивных расстройств, в частности вопрос об эффективности ТМС при борьбе с ТРД. Авторы, исследовавшие ТМС, продемонстрировали ее эффективность при БДР [M. Gross et al, 2007; J.P. O'Reardon et al, 2007], включая, конечно, и резистентные формы [R.W. Lam et al, 2008]. Однако мнения об эффективности ТМС при рези-

стентных депрессиях противоречивы. Есть исследования [M.S. George et al, 1995; A. Conca et al, 1996], показывающие эффективность ТМС у больных с тяжелыми резистентными депрессиями как в качестве монотерапии, так и в комбинации с АД. Другими авторами продемонстрирована эффективность ТМС у пациентов с ТРД при БП [C.M. Epstein et al, 2007] и при шизофрении [С.Н. Мосолов с соавт., 2010]. По другим же данным [А.И. Нельсон, 2005], усредненная терапевтическая эффективность ТМС при депрессиях едва достигает 60%. К тому же в большинстве исследований ТМС используется в качестве метода противорезистентной терапии применительно к небольшим и однородным группам больных, что значительно снижает ценность таких исследований. Для примера: эффективность ТМС при лечении ТРД сначала была продемонстрирована на 6 пациентах [M.S. George et al, 1995], затем на 12 пациентах [A. Conca et al, 1996], а достаточно «серьезным» считалось РКИ, позже проведенное на 17 пациентах с резистентной депрессией [A. Pascual-Leone et al, 1996].

Есть сообщения о положительном влиянии ТМС при эндогенных депрессиях (наиболее эффективной оказалось левосторонняя стимуляция подпороговой интенсивности, не вызывающая болевых ощущений). Механизм действия ТМС может быть сходен с механизмом действия ЭСТ. Основанием так думать является то, что интенсивность индукционных токов в стимулируемых зонах при ТМС сопоставима с интенсивностью стимулирующего эффекта в этих же зонах при ЭСТ. В одном исследовании показана перспектива использования ТМС при депрессиях неврологического (органического) генеза. Выраженный или частичный эффект увидели в 50% случаев, что подтверждалось достоверно значимыми понижением показателей реактивной и личностной тревожности, нормализацией настроения и общим улучшением [Н.Я. Стихина с соавт., 1999].

Методика проведения

Классически ТМС проводят по унилатеральной методике на проекцию левой дорсолатеральной префронтальной области, реже стимуляция осуществляется на правой области. Согласно В.Л. Минутко (2006), курс ТМС при лечении депрессий составляет в среднем 10 сеансов, продолжительность около 30 минут. Сеансы проводят через день, параметры стимуляции — 1,6/1 Гц. ТМС обычно выполняется в виде амбулаторных сеансов и в отличие от ЭСТ не требует анестезиологического обеспечения.

ТМС предполагает помещение на скальп электромагнитной катушки, в которой быстро включается и выключается ток большой мощности за счет разрядов конденсаторов. В результате этого на период от 100 до 200 мс возникает магнитное поле, которое проходит сквозь кожу, мягкие ткани и кости черепа, что вызывает электрический ток в нейронах и приводит к их деполяризации, а в дальнейшем и к двигательным эффектам. Есть 2 разновидности ТМС — «быстрая» (high frequency TMS) — при этом используется частота больше 1 Гц, проводящаяся с левой стороны, и медленная (slow TMS) — где используется частота менее 1 Гц, но уже с правой стороны [W.M. McDonald et

al, 2006]. Существует обычная ТМС, а также ТМС с ритмически повторяемыми импульсами, называющаяся «повторяющейся ТМС» (repetitive TMS).

Наиболее часто ТМС на практике сравнивают с ЭСТ. Но данные по этому вопросу разноречивы. Так, по многочисленным данным авторов, повторяющаяся ТМС уступает по своей эффективности ЭСТ у больных с резистентными вариантами БДР [D.M. McLoughlin et al, 2007; R.W. Lam et al, 2008; P.E. Hansen et al, 2011]. Другие же исследователи считают, что ТМС не уступает по своей терапевтической эффективности ЭСТ [S. Pridmore, et al, 2000; С. Н. Мосолов с соавт., 2008]. Например, в недавно проведенном отечественном рандомизированном исследовании [С.А. Ильин, 2008] показана сопоставимость по глобальной клинической эффективности ТМС и ЭСТ при затяжных, резистентных к ПФТ депрессиях. Однако известно преимущество ТМС при воздействии (точнее «невоздействии») на когнитивную функции по сравнению с ЭСТ [О.Д. Пуговкина, 2006; С.Н. Мосолов с соавт., 2006], тем более что ТМС превосходит ЭСТ по безопасности и простоте проведения процедуры [С.Н. Мосолов с соавт., 2008].

Рис. 5.3. Прибор для проведения ТМС

Побочные эффекты [M.S. George et al, 1999]

1) Болезненность при проведении процедуры, что может приводить к развитию ГБ.
2) ТМС может приводить к снижению слуха из-за производства во время сеанса высокочастотных шумов.
3) Есть единичные сообщения, что ТМС может провоцировать судороги у предрасположенных лиц.

4) Возможны когнитивные нарушения, однако они реже и менее выражены чем при ЭСТ.

Клинический пример № 7. Эффективность ТМС при ТРД с сопутствующей тревогой

Больной А. С., 31 год, по образованию юрист, в 2001 году попал в автомобильную аварию, и хотя травм не получил, но испытал сильный страх за свою жизнь, после чего развилось тревожное расстройство с постоянными опасениями за свое здоровье, семейное и финансовое благополучие. Постепенно присоединилась депрессивная симптоматика, снизилась работоспособность, появилась утомляемость, плаксивость, нарушения сна. Состояние приобрело хроническое течение с волнообразным усилением и ослаблением симптоматики. В периоды максимальной выраженности симптоматики больной полностью утрачивал трудоспособность и социальную активность. Неоднократно госпитализировался, получал разнообразное психофармакологическое лечение (АД, малые дозы различных ААП, вальпроаты, ламотриджин, габапентин, различные АЛ) с переменным и обычно неполным либо нестойким эффектом. Посещал также индивидуальную и групповую ПТ без какого-либо эффекта. Направлен на ТМС. После 6-го сеанса ТМС наступила ремиссия, которая поддерживается по настоящее время (более года) на фоне поддерживающей ТМС (2 раза в месяц) и приема 20 мг/сут пароксетина с 200 мг/сут кветиапина. Примечательным в данном случае является то, что у этого больного ТМС привела к полному купированию как депрессивной, так и тревожной симптоматики, а ранее недостаточно эффективная лекарственная схема на фоне поддерживающей ТМС оказалась способна поддерживать устойчивую ремиссию. Побочные эффекты ТМС у данного больного минимальны и выражаются в иногда возникающих в день сеанса ГБ и парестезиях кожи головы.

МАГНИТО-СУДОРОЖНАЯ ТЕРАПИЯ (МСТ)

Введение данного метода в психиатрическую практику состоялось в Швейцарии в 2000 году [M. Kosel et al, 2003]. Авторы провели строгие РКИ на 10 пациентах и попытались сравнить ЭСТ и МСТ. Как показали результаты исследования, МСТ обладает гораздо меньшим количеством побочных эффектов, характерных для ЭСТ (нарушение памяти, быстрота восстановления сознания после сеанса). МСТ представляет собой вариант повторяющейся ТМС, но эта методика использует более сильные параметры для стимуляции головного мозга. МСТ имеет на 40% более сильную мощность по сравнению с ТМС, более высокую частоту и пролонгированный импульс около 0,4 мс (для вызывания эпилептического припадка в терапевтических целях). Эффект МСТ объясняется развитием вторичного эпилептического припадка, имеющего локальное воздействие в определенных областях головного мозга.

Методика проведения

Методика проводится в условиях общей анестезии, с применением гипнотиков (авторы методики использовали пропофол), миорелаксантов (сукцинилхолин) и ИВЛ с подачей 100% кислорода [M. Kosel et al, 2003]. Как и при ЭСТ, во время сеанса формируется «контрольная конечность» при помощи наложения жгута или раздувания манжеты, и параллельно производится запись ЭЭГ.

Терапевтическая эффективность

Сообщения об антидепрессивном эффекте МСТ пока единичны [S.H. Lisanby, 2003], что требует дальнейших клинических исследований в этой области. При лечении ТРД авторы описывают положительный результат от применения данной методики при выполнении курса в 12 сеансов [M. Kosel et al, 2003]. Сегодняшние веяния говорят о дополнении МСТ к уже хорошо зарекомендовавшей себя ЭСТ, или даже о замене ЭСТ на МСТ.

ГЛУБОКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА (ГСМ)

ГСМ — пожалуй, самая молодая из новых альтернативных методик, которая в будущем может быть применена для борьбы с ТРД. Несмотря на то, что источником рождения этой методики в свое время послужила фронтальная лоботомия (или лейкотомия), применявшаяся на практике с 1935 года, на сегодняшний день считается что в механизме действия глубокой нейростимуляции лежат механизмы, связанные со стимуляцией тормозных влияний на мозговые структуры, для уменьшения их патологической гиперактивности [А.В. Корзенев, Е.Ю. Абриталин, 2010].

Механизм действия

Физиологическое обоснование метода следующее [А.И. Нельсон, 2005]. Показано, что в основе ряда психических болезней лежит патологическая циркуляция электрических импульсов в замкнутых нейронных цепях. Предполагается, что разрыв таких цепей с помощью ГСМ может привести к купированию проявлений депрессии.

Методика проведения

Для осуществления ГСМ специальный микроэлектрод вводится в глубину мозга, в точно заданное место, при помощи стереотаксической операции. Каждый электрод имеет четыре индивидуально программируемых контакта. В дальнейшем данный электрод (размером около 1 мм) присоединяется к имплантируемому подкожно электростимулятору (он расположен в подключичной области). После этого пациент длительно живет с такой имплантированной системой. Стимуляция производится с длительностью импульса 60 мс и с частотой 130 Гц [S.E. Lakhan, E. Callaway, 2010]. Осложнения ГСМ делят на 2 группы — связанные с имплантацией и связанные непосредственно со стимуляцией [D.A. Jr Malone, 2010].

Терапевтическая эффективность

Сегодня ГСМ одобрена FDA при лечении БП и резистентных форм ОКР [R.H. Howland, 2010]. А вот сообщения об антидепрессивном эффекте ГСМ пока что единичны [B.H. Kopell, 2004] и, конечно, в первую очередь посвящены вопросам ТРД. Показания для назначения ГСМ, по мнению авторов, прицельно занимающихся этим вопросом при ТРД, таковы [D.A. Jr Malone, 2010]:

1) Точно установленный диагноз ТРД.
2) Добровольное осознанное и информированное согласие на проведение ГСМ.
3) Достаточная тяжесть заболевания.
4) Безуспешные попытки пролечиться АД, ПТ и ЭСТ либо ТМС.

Доказательных работ о применении ГСМ при ТРД не много. Исследования включают исследования ГСМ от 1 человека [F. Jiménez, 2005] до 20 [S.E. Lakhan, E. Callaway, 2010]. К тому же такие исследования, к сожалению, редко подтверждены РКИ.

СТИМУЛЯЦИЯ БЛУЖДАЮЩЕГО НЕРВА (СБН)

СБН как метод лечения депрессивных расстройств был предложен достаточно недавно, в 1994 году. Начало использования этой методики в практике депрессивных расстройств было положено после получения результатов научных исследований, показавших изменение настроения у пациентов с эпилепсией с вживленным стимулятором блуждающего нерва. Исследователями был отмечен выраженный антидепрессивный эффект у эпилептиков, получавших терапию СБН [M.S. George et al, 2003]. Чуть позже FDA одобрила СБН для резистентной эпилепсии (в 1997 году), а для ТРД такое одобрение было получено в 2005 году «для пациентов старше 18 лет, которые не имели положительного результата от 4 курсов лечения АД» [H.D. Critchley et al, 2007].

Механизм действия

Точного механизма воздействия СБН на мозг, в результате которого возникает терапевтический эффект, пока еще не известно. Ведущее предположение гласит, что СБН включается в систему центростремительной афференции к вагусным ядрам в стволе мозга, которые связаны с мозговыми структурами, вовлеченными в регуляцию настроения (гиппокамп и голубое пятно) [J.H. Chae et al, 2003]. Также имеются данные, что после СБН отмечается увеличение содержания биогенных аминов в лимбической области мозга [В.Л. Минутко, 2006].

Терапевтическая эффективность

Эффективность СБН при ТРД разнится по данным разных авторов, но в среднем составляет приблизительно от 40% [A.J. Rush et al, 2000] до 50%, причем с сохранением терапевтического эффекта в течение 2 лет [M. Bajbouj

et al, 2010]. Однако, несмотря на большое количество публикаций (более 100), посвященных эффективности СБН при ТРД, только менее 20 работ проведены в рамках ДМ, и только одно в рамках двойного слепого РКИ [C. Daban et al, 2008].

Методика проведения

Методика СБН проводится следующим образом. Небольшой генератор (размером с сердечный пейсмейкер) имплантируется в верхний отдел груди и соединяется электродами с левым блуждающим нервом на шее (по нему импульсы и передаются в мозг). Аппарат запрограммирован на генерацию электрического тока каждые 5 минут. Благодаря чрескожному неинвазивному программированию имеется возможность настраивать параметры стимуляции с учетом изменения клинического состояния пациента.

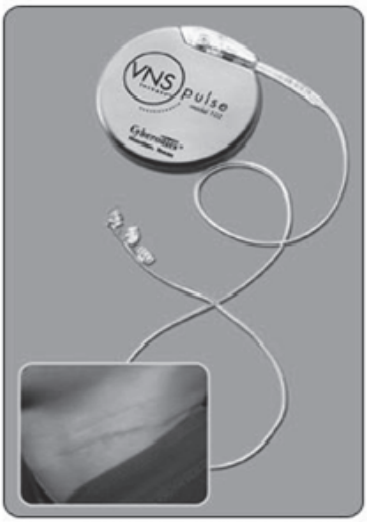


Рис. 5.4. Общий вид конструкции для СБН

Осложнения и побочные эффекты

Использование СБН зарекомендовало себя как весьма безопасная методика, которая сочетается с любыми психотропными препаратами [R.H. Howland, 2010]. Есть сообщение случая об успешном одновременном применении СБН и ЭСТ [L. Santermans et al, 2010]. Считается, что побочные эффекты при проведении СБН минимальны (некоторые пациенты могут испытывать пощипывание, охриплость голоса или желание покашлять) [M. Bajbouj et al, 2010].

МЕТОДЫ ЧРЕСКОЖНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА СЛАБЫМИ ТОКАМИ

Транскраниальная электростимуляция

ТЭС известна с 60-х годов прошлого века, однако появление ПФТ на долгие годы отстранило клиницистов от методики, но в последние годы интерес к методике снова возрос [M.A. Nitsche et al, 2009]. Сущность методики заключается в неинвазивной чрескожной электростимуляции головного мозга с небольшой силой тока в 1–2 мА.

Механизм действия

Воздействуя непосредственно на нейроны головного мозга, ТЭС воздействует на нейротрансмиттерные механизмы. Например, есть данные, что под воздействием методики происходит изменение содержания 5-НТ, ацетилхолина, доказано прямое воздействие на NMDA рецепторы [A.P. Arul-Anandam, C. Loo, 2009].

Терапевтическая эффективность

Некоторые авторы указывают, что применение этого щадящего метода особенно обосновано в геронтологической группе пациентов, имеющих ишемическую отягощенность [R.E. Jorge, R.G. Robinson, 2011] или у пациентов с постинсультной депрессией [V.F. Bueno et al, 2011]. Мета-анализ 10 исследований ТЭС при депрессивных расстройствах не выявил должной эффективности ее при купировании симптоматики [G. Kalu et al, 2012]. Применение ТЭС в дозе 1–2 мА по 20 минут на сеанс в течение 2-х недель у больных с ТРД не дало положительных результатов (эффект не превзошел даже плацебо) [U. Palmet al, 2011]. В другом исследовании авторы, наоборот, продемонстрировали хорошую эффективность и переносимость методики в небольшой группе больных с ТРД [B. Dell'ossoet al, 2011]. Положительно отзываются о ТЭС при лечении ТРД и некоторые другие авторы [R. Ferrucci et al, 2009].

Побочные эффекты

Методика ТЭС не обладает серьезными побочными эффектами. В качестве редких осложнений описаны ГБ, зуд и покраснение кожи в местах наложения электродов [A.P. Arul-Anandam et al, 2009].

Парнополяризационная терапия

У украинских авторов схожая методика носит название «Парнополяризационная терапия» (ППТ) [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]. В зависимости от расположения электродов, методика имеет 3 основных вида: левополушарная (электроды располагаются слева), правополушарная (электроды располагаются справа и смешанная (симметричное и ассиметричное расположение электродов). Ток подается в пределах 100–400 мкА. Длительность сеанса 2 часа, на общий курс 8–12 сеансов. Показаниями к ППТ могут быть депрессии различной глубины, в том числе и с суицидальной активностью.

Рис. 5.5. Аппарат для транскраниальной электростимуляции «Трансаир-04»

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ (ГБО)

Без сомнения можно сказать, что ГБО это классическая психореаниматологическая методика (ее назначают психиатры, а проводят анестезиологи-реаниматологи, в идеале же, одновременно все это может делать и один психореаниматолог).

Терапевтическая эффективность

К сожалению, говорить об этой методике в качестве помощи при ТРД можно больше с практической точки зрения, нежели с позиций доказательности и обоснованности применения ГБО при депрессивных расстройствах. Несмотря на то, что ГБО достаточно широко применяется на практике для борьбы с резистентностью к ПФТ, прочитать о таком подходе в научных статьях очень сложно. Только в последние годы за рубежом стали появляться работы о применении ГБО в психиатрии, основанные на ДМ. Например, в двойном слепом РКИ доказана эффективность ГБО при детском аутизме [D. Rossignol et al, 2009]. Если же прицельно говорить о применении ГБО при лечении депрессивных расстройств, то исследования здесь пока что носят экспериментальный характер. Так, в единичных работах продемонстрирована антидепрессивная эффективность ГБО на животных, что дало основание авторам рекомендовать данную методику как альтернативное антидепрессивное лечение, как в виде монотерапии, так и в комбинации с АД [G. Sumen-Secgin et al, 2005].

Несмотря на столь плачевную ситуацию с доказательной базой, не хочется опускать руки перед применением этой методики в качестве альтернативы при лечении ТРД. Все-таки положительные отзывы часто можно услышать от врачей-практиков, тем более что в свое время главным отечественным психиатром были написаны методические рекомендации о применении метода ГБО

в психиатрической практике [А.А. Чуркин, 1994]. Осветим основные вопросы, которые могут быть нам интересны с позиций данных рекомендаций.

Механизм действия

В патогенезе депрессивных расстройств, может лежать гипоксия головного мозга. Считается, что подача кислорода под давлением, превышающим атмосферное, приводит к купированию гипоксии, за счет того, что при этом создается определенный резерв кислорода в тканях головного мозга. Так же предполагается, что под влиянием ГБО происходит активация защитно-приспособительных механизмов основных нервных процессов. В результате этого повышается резистентность головного мозга к повреждающим воздействиям.

Показания к применению

Методику рекомендуют при затяжных и длительных субдепрессиях и депрессиях, особенно осложненных церебральным атеросклерозом, а также при затяжных, монотонных субдепрессивных и депрессивных состояниях в рамках астено-депрессивного синдрома, синдромах адинамической депрессии, депрессии с психической анестезией, депрессии с сенестопатически-ипохондрическими расстройствами, ларвированной депрессии, депрессии с психомоторной и идеаторной заторможенностью. ГБО оказывается эффективной при затянувшихся, с тенденцией к хронификации и терапевтически резистентных астено-депрессивных состояниях, и, в частности, при астено-депрессивном варианте психоорганического синдрома (атеросклеротического, травматического, интоксикационного, соматогенного генеза). Применение ГБО целесообразно при тревожных депрессиях и депрессиях с навязчивостями.

Режимы ГБО

Лечение рекомендуют начинать с пробного сеанса, проводимого при давлении 1,3–1,8 АТА длительностью 20–40 минут. Затем при депрессивных состояниях следующие сеансы проводят в режимах 2,0 АТА, при затяжных депрессиях рекомендуют постепенное увеличение давления во время сеанса ГБО до 3,0 АТА. Сеансы проводят в течение 50–80 минут, общим курсом 8–20 процедур. По ходу проведения курса ГБО необходим контроль Ад и ЧСС до и после каждого сеанса. Также желателен контроль ЭКГ, РЭГ и ЭЭГ.

Противопоказания к проведению

1) Повышенная чувствительность к кислороду.
2) Эпилепсия, указания в анамнезе на эпилептиформные припадки любого генеза.
3) Наличие кист и полостей в легких, бронхоплевральных свищей.
4) Выраженные острые заболевания ЛОР-органов (отит, евстахиит, гайморит, фронтит).
5) Клаустрофобия.

6) Тяжелые формы гипертонической болезни, наличие в анамнезе геморрагических инсультов.
7) Нарушение проходимости евстахиевых труб и носовых ходов.
8) Сопутствующие острые инфекционные заболевания.

ДОЗИРОВАННАЯ ГИПОКСИЯ (ДГ)

ДГ — методика, основанная на неспецифическом стимулирующем воздействии на компенсаторно-адаптационные механизмы при помощи гипоксической газовой смеси (то есть газовой смеси с пониженным содержанием кислорода). Считается, что наиболее дешевой, доступной и простой в освоении является методика нормобарической дозированной гипоксии (в этом случае газовая смесь содержит всего 10–15% кислорода) [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003].

Механизм действия

Механизм антидепрессивного воздействия ДГ пытаются объяснить следующим образом. Есть данные, что под влиянием дозированной гипоксии на клетки головного мозга, происходит активация в них синтеза белков и нуклеиновых кислот, а это, в свою очередь, может повлиять на выработку таких медиаторов, как АХ, 5-НТ и НА [Ф.З. Меерсон, 1981]. Следовательно, методика ДГ может быть эффективна при депрессивных состояниях, связанных с дефицитом моноаминовых медиаторов [С.Н. Мосолов, 1995].

Терапевтическая эффективность

Определенным недостатком данной методики является слабая доказательная база и отсутствие клинических исследований. Не совсем понятны четкие предикторы того, относительно каких форм депрессивных расстройств наиболее эффективна методика ДГ. Смущает и отсутствие информации касательно осложнений при применении данного метода.

В одной из редких работ проведена попытка продемонстрировать эффективность ДГ при ТРД [И.А. Каримулаев, С.Н. Мосолов, 1995]. Авторы сделали вывод, что методика эффективна при классических депрессивных синдромах,с тоскливым и апатическим аффектом, при плохой переносимости АД или противопоказаниях к приему АД.

Методика проведения

Газовая смесь подается больному в дыхательные пути через лицевую маску, при помощи обычного наркозного аппарата (Наркоз-11 и др.). Гипоксическая смесь образуется при помощи смешивания азота из баллона с атмосферным воздухом или баллонным кислородом (в пропорции 10–15% кислорода и 85–90% азота). Подача этой смеси осуществляют в так называемом «циклично-фракционном режиме». Например, 3–5 минут больной дышит гипоксической смесью, после чего делают перерыв на 3–5 минут — это и есть один цикл. Из таких циклов складывается один терапевтический сеанс (число цик-

лов может варьировать от 1 до 10). Общее время сеанса составляет 60–120 минут, общее количество процедур на курс лечения — 16–20 сеансов (при графике ежедневно или через день). Перед проведением методики ДГ рекомендуется комплексное обследование с консультацией терапевта [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003].

Противопоказания

1) Обострения соматических и инфекционных заболеваний
2) Бронхолегочные и сердечные заболевания с нарушением доставки кислорода к тканям
3) Индивидуальная непереносимость ДГ.

РАЗГРУЗОЧНО-ДИЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (РДТ)

РДТ — один из нефармакологических методов лечения, достаточно широко применявшийся в советской психиатрии. В 70–80-х годах прошлого столетия были выявлены психотропные свойства РДТ в виде седативного, антидепрессивного и психостимулирующего эффектов [В.Б. Гурвич, 2002]. Одним из недостатков данной методики является слабая доказательная база эффективности метода при лечении психических заболеваний.

Механизм действия

Показано, что РДТ является процессом адаптации вначале к полному алиментарному голоданию, а затем к последующему экзогенному питанию, во время которого происходит мобилизация неспецифических защитных сил организма со стимуляцией обменных процессов, иммуногенеза, вегетативных реакций, а также высшей нервной деятельности с последующей тенденцией к нормализации их функций [Г.И. Бабенков с соавт., 1981; Ю.И. Полищук с соавт., 1995]. Возможно также, что в механизмах действия РДТ играет роль возникающая при голодании кетонемия, во всяком случае начало антидепрессивного действия РДТ обычно совпадает с началом выраженной кетонемии и появлением запаха ацетона изо рта больного.

Методика проведения

РДТ начинают после получения от больного письменного добровольного информированного согласия. Перед курсом РДТ проводят обследование пациента, включающее консультации узких специалистов (невролог, терапевт, окулист), выполнение рентгеноскопии органов грудной клетки, ЭЭГ, ЭХО-ЭГ, РЭГ, ЭКГ, ОАК, ОАМ, биохимическое исследование крови.

В первые дни голодания производят очищение кишечника при помощи назначения слабительных (магния сульфат 40–50 гр per os) и очистительных клизм. Длительность курса ТРД составляет до 15–25 дней. За этот период больные теряют от 10 до 15% массы тела (снижение массы больше 20% от исходной не рекомендуется). В процессе РДТ больным запрещается курить,

употреблять алкоголь, кофе и другие ПАВ. [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]

Показания

1) Непереносимость пациентом ПФТ.
2) Терапевтическая резистентность к ПФТ.
3) Положительная установка больного с определенными клиническими формами депрессивных и коморбидных расстройств только на немедикаментоэную терапию именно этим методом.
4) Положительный опыт предыдущего лечения больного этим методом.

Противопоказания

1) Противопоказания психиатрического профиля
   - Глубокие депрессии с выраженными состояниями тоски и тревоги.
   - Коморбидные депрессивные проявления у лиц, больных ядерными формами параноидной шизофрении, у страдающих эпилепсией и другими органическими поражениями головного мозга.
2) Противопоказания соматического профиля
   - Выраженное физическое истощение, кахексия.
   - Активные формы туберкулеза и ревматизма.
   - Инфекционные заболевания.
   - Злокачественные новообразования.
   - Острый гепатит и цирроз печени.
   - Острый нефрит и нефроз.
   - Тиреотоксикоз, беременность и лактация.

Терапевтическая эффективность

Считается, что проведение РДТ наиболее эффективно у больных с депрессивными, астено-депрессивными, депрессивно-апатическими, депрессивно-ипохондрическими расстройствами. Хуже всего поддаются терапии РДТ тревожные депрессии [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]. Показана эффективность РДТ при реактивных и затяжных невротических состояниях в молодом и среднем возрасте [И.В. Боев с соавт., 1984].

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДИКИ

Есть данные, что эфферентная терапия обладает самостоятельным антидепрессивным эффектом, механизмы которого остаются невыясненными [А.Т. Давыдов с соавт., 2003].

Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК)

ВЛОК — достаточно известный метод физического воздействия на кровь при помощи гелий-неонового лазера. Метод особенно популярен в нашей стране. Найти исследования по данному вопросу у зарубежных авторов очень сложно. Действие лазерного света низкой интенсивности основано на фото-

эффекте регуляции адаптогенных биологических реакций организма, что проявляется в мембранно-протекторном и мембранно-стабилизирующем эффекте [Г.П. Колупаев с соавт., 2007]. При этом происходит усиление всех биоэнергетических и обменных процессов в организме [Ю.Л. Нуллер, 1991]. Также под влиянием гелий-неонового облучения значительно усиливается неспецифическая реактивность организма, происходит стимуляция иммунной системы.

Эффективность метода

Учитывая, что ВЛОК обладает вышеуказанными эффектами, эту методику применяют именно для борьбы с резистентными депрессивными состояниями [Г.В. Морозов, 1991; Е.Ю. Абриталин, 2009], в связи с тем, что лазерный свет низкой интенсивности обладает выраженным психостимулирующим антидепрессивным эффектом. Также отслеживалась эффективность ВЛОК при лечении затяжных адинамичных депрессивных состояний при приступообразно-прогредиентных шизофрениях [О.А. Гладышев, 1992]. Есть опыт применения лазера именно при ТРД [A.V. Kartelishev et al, 2004]. Есть данные, что эффективность лазерной терапии при ТРД (на фоне назначения ПФТ) составляет около 60% [Д.И. Малин, 1998]. Считается, что особенно чувствительны к ВЛОК пациенты с проявлениями тоски и апатии, менее отчетливый эффект наблюдается при явлениях деперсонализации, навязчивых состояниях и ипохондрии. То же отмечают и другие авторы, делая акцент, что ВЛОК особенно эффективен при тоскливых депрессиях, преимущественно эндогенной природы [И.И. Сергеев, 2009]. С другой стороны, ВЛОК малоэффективно при тревожно-депрессивных состояниях [Н.С. Шпиленя, 1994]. В данном исследовании авторы продемонстрировали высокую эффективность ВЛОК при профилактике депрессивных рецидивов при классических депрессиях [Г.П. Колупаев с соавт., 2007].

Методика проведения

По одной из технологий ВЛОК проводится на низкоинтенсивном гелий-неоновом аппарате ФАЛМ-1 [В.Л. Минутко, 2006]. Длина волны при лазерном облучении — 0,63 мкм, мощность излучения на выходе световода — 8 мВт. Длительность сеанса составляет около 15 минут, на курс терапии требуется от 8 до 12 сеансов. ВЛОК обычно не вызывает осложнений и побочных эффектов. Известно, что эффект от лазерной терапии может быть отсроченным и проявляться спустя какое-то время после завершения курса терапии. В этом разделе стоит также отметить, что есть опыт лечения депрессивных расстройств не только при помощи лазера, но и с применением крайне высоких частот электромагнитного излучения (КВЧ-терапия) [Г.В. Морозов с соавт., 1996]. Авторы применяли КВЧ с длиной волны 1–10 мм и частотой 30–300 Гц и получили положительные результаты в комплексе с ПФТ у женщин с астеническим, тревожным и смешанным вариантом невротических депрессий.

Противопоказания

1) Абсолютные: синдромы кровоточивости и обусловливающие их коагулопатические сдвиги и заболевания в их острой фазе.
2) Относительные: проявления кровоточивости (например, перенесенные желудочные, кишечные, носовые кровотечения или длительные и обильные кровопотери у женщин, в периоде менструации) в катамнезе [А.В. Картелищев, 2003].

Плазмаферез (ПА)

ПА — метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на замене плазмы крови больного компонентными препаратами крови и (или) кровезаменителями. Основанием для проведения ПА в психиатрической практике послужили результаты многолетних исследований, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом. Как правило, проведение ПА при лечении депрессий в качестве монотерапии оказывается неэффективным, а вот как методика борьбы с резистентностью к ПФТ является куда более перспективной [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]. Поэтому резистентность к ПФТ у больных эндогенными психозами (адаптация к психотропным препаратам на фоне длительного приема) является основным показанием для проведения ПА в психиатрии. В связи с этим у больных с ТРД, ПА начинают в сочетании с адекватной ПФТ, так как в процессе проведения терапии восстанавливается чувствительность рецепторов нейронов к ПФТ, что приводит к возобновлению лечебного эффекта при применении психотропных препаратов.

Механизм действия

Обоснованием применения ПА при ТРД являются следующие гипотезы. Считается, что в развитии ТРД важную роль играет развитие эндотоксикоза, нарушение процессов перекисного окисления липидов и изменение иммунобиологической реактивности организма. ПА оказывает выраженный иммунокорригирующий эффект, способствует удалению ЦИК, участвующих в формировании резистентности к ПФТ. Есть исследования, направленные на изучение клинико-психопатологических и клинико-биологических закономерностей терапевтического воздействия ПА. При этом был показан его положительный эффект в терапии ТРД [С.Г. Каппилети, 2003]. Доказанный эффект ПА в отношении ТРД проявляется в 65% случаев [Д.И. Малин, 1998]. Также известно, что удаление токсического субстрата приводит к деблокированию клеточных мембран и восстановлению функциональных свойств рецепторов. Тем самым восстанавливается взаимодействие рецептора с лекарственным препаратом [Д.И. Малин, 1998]. Нельзя не учитывать и эффекта общего «стресс-воздействия», связанного с удалением и замещением большого объема плазмы крови.

Терапевтическая эффективность

По данным некоторых авторов [А.Б. Смулевич, 2007], назначение ПА особенно эффективно при постприступных и постшизофренических депрес-

сиях, когда ПФТ сделана с акцентом на АП. Прицельно показана эффективность ПА именно при ТРД [Е.Ю. Абриталин, 2009].

Считается, что наибольшей редукции в процессе проведения ПА (свыше 70%) подвергаются такие депрессивные симптомы, как двигательная заторможенность, циркадность, астения и апатия [Д.И. Малин, 1998]. В 50% — тоска, суицидальные мысли и деперсонализация. Менее 50% — тревога и сенестопатии. Есть данные, что сочетанное применение ПА и ВЛОК позволяет преодолеть терапевтическую резистентность у 68,5% пациентов, причем устойчивая ремиссия наблюдается потом в течение 0,4 года [А.Т. Давыдов с соавт., 2003].

Методика проведения

Проведение обменного ПА состоит из трех этапов: сепарация плазмы с помощью центрифуги, возвращение форменных элементов крови в организм больного и переливание больному плазмозамещающих растворов. За одну процедуру ПА удаляется 800–1600 мл плазмы, курс терапии состоит из 1–3 процедур. На общее количество операций ПА влияет выраженность и динамика психопатологических проявлений и физическое состояние больного. Считается, что при удалении менее 1200 мл плазмы, плазмозамещение может осуществляться только кристаллоидными растворами, при удалении больших объемов должны применяться коллоидные растворы (5–20% альбумин, свежезамороженная плазма).

Рис. 5.6. Современный аппарат для плазмафереза

Противопоказания

1) Все виды кровотечений.
2) Нарушения свертывающей системы крови.
3) Выраженная анемия, склонность к гемолизу.
4) Гиповолемия, гипонатриемия, гипохлоремия, гипопротеинемия.

5) Железодефицитные состояния.
6) Нарушения гемодинамики.
7) Гнойно-септические осложнения;
8) Сердечно-легочная недостаточность;
9) Тяжелые нарушения функции почек.

Побочные эффекты

По ходу проведения ПА возможно появление как побочных эффектов, связанных с психическим статусом, так и соматических осложнений [С.Г. Каппилети, 2003]. Психические побочные эффекты могут быть представлены астенией, бессонницей и кратковременным обострением психопатологической симптоматики. Среди соматических побочных эффектов могут наблюдаться головокружение, тахикардия, гипергидроз, общая слабость.

Сочетание ПА с другими немедикаментозными методами

Нельзя не упомянуть о сочетанном применении ПА и ЭСТ. Как показывает наша собственная практика, сочетание именно этих лечебных воздействий по эффективности может превосходить терапевтический эффект каждой методики в отдельности.

Гемосорбция и иные методики

Эффективность гемосорбции (ГС) при лечении депрессивных расстройств может быть объяснена за счет влияния на нарушенные функции нейротрансмиттеров, особенно дофаминовой системы мозга [Г.В. Морозов с соавт., 1981]. Этими же авторами показана практическая обоснованность этой методики у больных с шизофренией. Есть работы, показывающие эффективность и безопасность применения данной методики именно у больных с ТРД [Е.Ю. Абриталин, 2009].

Также известна методика энтеросорбции (ЭС), которая основана на связывании и выведении из организма через ЖКТ экзо- и эндотоксинов. Методика осуществляется при назначении энтеросорбентов (полифепан, энтеросорб) 3 раза в сутки в дозе 0,5 г/кг. ЭС рекомендуют назначать в комплексе с другими эфферентными методиками [А.Т. Давыдов с соавт., 2003]. Помимо этого, разными авторами рекомендуются также методики плазмообмена (ПО), плазмосорбции, ликворосорбции (ЛС) и гемооксигенации (ГО). Некоторыми частными клиниками позиционируется в качестве средства лечения депрессивных состояний также гидроколонотерапия (ГКТ) в сочетании с приемом пробиотиков — процедура, представляющая собой по сути модифицированный кишечный лаваж. Однако нам не удалось найти сведений об эффективности этого метода лечения в специализированной литературе.

УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ (УФО)

Ультрафиолетовое облучение кожи (УФО кожи)

Есть данные о влиянии УФО кожи на ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [C. Skobowiat et al, 2011]. Показано, что меланоциты учув-

ствуют в выработке нейротрансмиттеров (катехоламинов и 5-НТ), и эти процессы будут стимулироваться при УФО кожных покровов [A. Slominski, 2009]. Так, показана связь между стимуляцией меланоцитов и выработкой АКТГ и ß-эндорфинов [A. Slominski, 1998], показано, что УФО кожи обладает влиянием на опиатные рецепторы [J.D. Spencer, K.U. Schallreuter, 2009]. Есть исследования, прицельно отслеживающие уровень эндорфинов при сравнении УФО кожи с обычным солнечным светом [M. Kaur et al, 2006]. Хотя некоторые авторы не находят повышение уровня ß-эндорфинов после УФО кожи [M. Wintzen et al, 2001]. Другие же исследователи не находили антидепрессивного эффекта при использовании УФО кожи, а даже наоборот — отмечали побочные эффекты и рекомендовали фильтры для ультрафиолетовых лучей при проведении СТ [R.W. Lam et al, 1992].

Ультрафиолетовое облучение крови (УФОК)

Данных о применении этого метода не так много. Есть данные, что применение ультрафиолета оказывает адаптогенное, стимулирующее, общеукрепляющее и сенсибилизирующее к ПФТ действие [З.И. Кекелидзе, 1993]. Данные авторы предложили методику инфузий аутокрови облученной ультрафиолетом. Суть метода заключается в том, что из локтевой вены забирают 150–200 мл крови, стабилизируют на цитроглюкофосфате и облучают экстракорпорально в диапазоне 254 нм. Авторы отметили, что при инфузии облученной крови тимоаналептическое действие проявилось уже с первых дней терапии, а в дальнейшем укорачивался латентный период, что обуславливало обрыв резистентных фаз, с последующим уменьшением доз АД.

Рис. 5.7. Методика проведения УФОК

Экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ)

Экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ) — процедура реинфузии клеток крови после их инкубации с определенными лекарственными средствами с целью изменения свойств клеток и/или направленного транспорта препаратов к органам-мишеням. Клетки, используемые для направленного транспор-

та лекарственного препарата, получили название «фармакоциты». При ЭФТ клетки либо просто инкубируются с лекарственным средством (в нашем случае с АД), либо используются дополнительные возможности для усиления проникновения препарата внутрь клеток (добавление АТФ). Положительный терапевтический эффект применения ЭФТ был получен при различных заболеваниях, в том числе и в неврологической практике при лечении эпилепсии и рассеянного склероза. Наша собственная практика показывает, что введение АД экстракорпорально имеет существенное терапевтическое преимущество по сравнению с классическим парентеральным введением, и может рассматриваться как способ борьбы с терапевтической резистентностью и быть рекомендовано к практическому применению.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ

Депривация сна (ДС)

ДС достаточно часто настоятельно рекомендуется для лечения устойчивой к ПФТ депрессии. Эту методику еще в 1966 г. W. Schulte ввел в психиатрическую практику.

Основные современные тезисы, характеризующие методику ДС, выглядят так [H. Kallestad et al, 2007]:

1) Методика ДС обладает одним из самых быстрых антидепрессивных эффектов.
2) Антидепрессивный эффект сеанса ДС является непродолжительным, но может быть продлен при систематическом применении ДС и при сочетании ДС с другими методиками лечения (ПФТ, ЭСТ, СТ).
3) Помимо антидепрессивного эффекта, ДС дает дополнительные терапевтические эффекты (купирует инсомнические нарушения и стабилизирует циркадианные ритмы).
4) Методика проста в применении и имеет мало побочных эффектов.
5) Методика ДС хорошо сочетается с другими методами лечения (ПФТ, ЭСТ, СТ) и обладает взаимопотенцирующими эффектами с ними.

Механизм действия

Единого мнения о том, как именно работает эта методика, на сегодняшний день нет [H. Giedke, F. Schwärzler, 2002]. Известно, что ДС влияет как на молекулярные процессы в нейронах, так и на выработку гормонов, а также на социальные взаимоотношения [A. Wirz-Justice, R. van den Hoofdakker, 1999]. Есть данные, что ДС имеет непосредственное влияние на серотонинергические структуры. В доказательство этого приводятся работы, показывающие «потенцирующие способности» ДС при назначении СИОЗС [F. Benedetti et al, 1997; O. Caliyurt, F. Guducu, 2005]. Однако ведущей гипотезой считается влияние ДС на десинхронизацию биологических ритмов [H. Kallestad,et al, 2007]. Известно, что у больных с депрессией нарушения сна имеются в 83–99% и являются одним из критериев диагностики самой депрессии. Поэтому ведущим мнением признается, что в основе методики ДС лежит механизм купи-

рования депрессивной симптоматики за счет инверсии цикла «сон — бодрствование». ДС, изменяя структуру сна, удлиняет патологически укороченный при депрессиях латентный период и уменьшает патологически увеличенную при депрессиях продолжительность фазы быстрого сна (так называемая REM-стадия).

Терапевтическая эффективность

Показано, что общая эффективность ДС при депрессии составляет от 40 до 60% [H. Giedke, F. Schwärzler, 2002]. Считается, что терапия ДС показана при любой депрессии, которая не сопровождается психомоторным возбуждением. Улучшение настроения происходит постепенно, это выражается в чувстве общего облегчения, уменьшении вялости и апатии, исчезновении душевной боли и горечи. Антидепрессивный эффект проявляется обычно в ночное время и имеет максимальную выраженность на 13–17 сутки [J.C. Wu, W.E. Bunney, 1990]. Есть данные, что эффективность ДС не зависит от типа депрессивного расстройства, количества предыдущих госпитализаций, пола и возраста пациентов [A. Wirz-Justice, R. van den Hoofdakker, 1999]. Приводятся работы, что эффективность ДС выше при лечении депрессивной фазы в рамках БАР, чем при депрессии в рамках РДР [B. Barbini et al, 1998].

Методика проведения

Существует 3 клинических варианта ДС [В.Л. Минутко, 2006]: тотальная, частичная и избирательная. Тотальная ДС подразумевает лишение сна на протяжении 36–40 часов в течение одного сеанса ДС. Частичная ДС выглядит так: сон с 17 часов до 24 часа ночи, в последующем бодрствование до следующего вечера или сон с 21 часа до 1 часа 30 минут, затем бодрствование до следующего вечера. Современная высокотехнологичная модификация избирательной ДС проводится с избирательным лишением REM-фазы сна (когда полисомнограф регистрирует фазы сна и будит больного в REM-фазу). Преимущественно ДС проводится через день или через два дня на третий, при улучшении состояния или при накоплении сонливости и усталости в ходе курса интервалы между сеансами постепенно увеличивают. Острый курс терапии ДС в среднем включает в себя 5 сеансов. Лечение ДС прекращается, если состояние больного не меняется или ухудшается после двух сеансов. В случае улучшения состояния рекомендуется проводить в поддерживающем режиме по 2–4 ДС в месяц.

Побочные эффекты

У больных с БАР в депрессивной фазе проведение методики ДС может спровоцировать гипоманиакальные состояния (в 6% случаев) и маниакальные состояния (в 5% случаев) [C. Colombo et al, 1999]. Есть данные, что на фоне проведения ДС возможно ухудшение депрессивной симптоматики (в 2–7% случаев), вплоть до попыток самоубийства, и развитие эпилептических припадков [H. Kallestad et al, 2007]. В связи с этим ДС не рекомендуют проводить у больных с эпилепсией и при наличии суицидальной активности.

ДС в составе комбинированной терапии

1) ***«ДС+ПФТ».*** Наилучших результатов, как правило, удается достичь при сочетанной терапии ДС в сочетании с ПФТ. Считается, что назначение ПФТ на фоне ДС является вполне приемлемым [M. Berger et al, 1997]. К тому же пациенты, дополнительно получающие АД на фоне ДС, имеют более высокий процент ремиссии [J.C. Wu, W.E. Bunney, 1990]. Однако надо помнить, что ПФТ может давать ночную сонливость и мешать проводить ДС (например, у ослабленных, соматически тяжелых больных). Во избежание этого применяются различные решения: для сочетания с ДС выбирают более стимулирующие, менее седативные АД, НТ и АП, или в дни проведения ДС больному не дают обладающие седативным действием компоненты ПФТ, или же для преодоления сонливости добавляют ПС или гормоны ЩЖ. Также помогает снижение общей суточной дозы АД, НТ или АП. При депрессивной фазе на фоне БАР дополнительное назначение лития [F. Benedetti et al, 1999] или пиндолола [E. Smeraldi et al, 1999] дает более выраженный антидепрессивный эффект по сравнению с ДС в качестве монотерапии. А вот дополнительное назначение мелатонина на фоне ДС не привело к уменьшению рецидивов [K.V. Danilenko, A.A. Putilov, 2005].
2) ***«ДС+СТ».*** Лечение светом на фоне ДС продлевает антидепрессивный эффект одного сеанса ДС до семи суток [A. Neumeister et al, 1996; R.T. Loving et al, 2002]. Другие же авторы относятся к данному сочетанию довольно скептически, демонстрируя, что дополнительный эффект СТ не превышает плацебо-эффекта [M. Fritsche et al, 2001]. Но по большинству мнений, СТ улучшает переносимость ДС (на фоне СТ снижается продукция мелатонина и больных меньше беспокоит сонливость).
3) ***«ДС+ЭСТ».*** Есть работы, демонстрирующие применимость и эффективность ДС в качестве потенцирующей методики при ЭСТ [C.H. Kellner, R.L. Malcolm, 1988; E. Gilabert et al, 2004]. Авторы продемонстрировали, что дополнительное применение ДС снижает судорожный порог, что увеличивает эффективность ЭСТ.

Светотерапия (СТ, фототерапия)

СТ — классический представитель хронобиологических методов лечения. Давно известно, что осенью и зимой или ранней весной на фоне уменьшения интенсивности и длительности воздействия солнечного света увеличивается частота развития депрессивных расстройств и повышается тяжесть и выраженность имеющихся депрессий. Такие депрессии нередко характеризуются атипичными признаками — гиперсомнией вместо бессонницы, повышением аппетита вместо его снижения, прибавкой в весе вместо похудания, и они получили название САР [R. Salgado-Delgado et al, 2011]. В данном случае недостаточность солнечного света вызывает сонливость днем и бессонницу ночью. Это происходит за счет недостаточной выработки ДА и 5-НТ, нейротрансмиттеров влияющих на настроение [D.J. Nutt, 2008]. САР характеризу-

ется регулярностью депрессивных эпизодов осенью, зимой или ранней весной и нередкой сменой их маниакальными и гипоманиакальными состояниями поздней весной и летом [A. Wirz-Justice, 1995].

Механизм действия

Давно не секрет, что именно десинхроноз является ведущей причиной развития САР, поэтому стабилизация циркадианных ритмов является основной терапевтической стратегией лечения данных депрессивных расстройств [R. Salgado-Delgado et al, 2011]. Такая стратегия подразумевает строгую поддержку режима «сон-бодрствование», а также контроль за временем приема пищи. Еще давно было высказано предположение, что преимущество белого света высокой интенсивности состоит в том, что он улучшает зрение, восприятие окружающей обстановки, уменьшает дереализацию и тем самым предотвращает сенсорную депривацию и развитие депрессивных состояний [M. Terman, J. S. Terman, 2005]. В основе лечебного эффекта СТ лежит влияние на выработку гормона пинеальной железы — мелатонина. В 80-х годах прошлого века было показано, что яркий белый свет приводит к блокаде выработки мелатонина. Терапия ярким белым светом основана на воздействии света через сетчатку глаза на пинеалоциты шишковидной железы (оптикохиазмальный рефлекс). В результате этого выработка мелатонина снижается, а выработка 5-НТ и ДА увеличивается.

Методика проведения

СТ проводится по методике, которая заключается в том, что больной ежедневно (желательно в ранние утренние часы, вскоре после пробуждения, около времени восхода солнца, когда чувствительность сетчатки глаза к свету максимальна), всегда строго в одно и то же время, принимает сеансы света. Возможно также проведение сеансов СТ 2 раза в день — в ранние утренние часы и около времени естественного захода солнца (но не поздним вечером, не незадолго до отхода ко сну, иначе может нарушиться сон). При этом пациент либо использует естественный солнечный свет, гуляя на улице в светлое время суток (предпочтительно около времени восхода и заката солнца) не менее 2 часов в день, либо находится в специальном ярко освещенном помещении или в специальной световой кабинке рядом со специальным интенсивным источником света, снабженным УФ фильтрами для защиты глаз (профилактика катаракты хрусталика и возможного поражения сетчатки) [В.Л. Минутко, 2006]. Наиболее эффективна СТ, при которой свет падает на сетчатку глаза под определенным углом сверху вниз и немного сбоку (имитируя попадание на нее естественного солнечного света), так как чувствительность нижней части сетчатки к свету больше, чем верхней, чувствительность той части сетчатки, что ближе к носу, выше, чем той, что ближе к виску, а наиболее чувствителен сегмент нижней части сетчатки ближе к носу. Из всего спектра естественного солнечного излучения или излучения ламп для СТ наиболее сильным подавляющим влиянием на выработку мелатонина обладает синий свет с длиной волны около 470 нм. В настоящее время для терапии депрессивных расстройств с помощью СТ разработаны специальные настольные и

стационарные приборы. У старых советских авторов можно найти устаревшее на сегодняшний день описание самого дешевого и простейшего варианта СТ, при котором в качестве источников света используют мощные лампы накаливания по 200 Вт в количестве не менее 30 штук, расположенные на потолке на высоте около 2,5 метров. Однако такой метод СТ в настоящее время рекомендован быть не может по нескольким причинам:

1) Спектр излучения ламп накаливания далек от оптимального для проведения СТ (их спектральный максимум лежит в инфракрасной и желто-зеленой области, в то время как для СТ наиболее эффективна коротковолновая синяя часть спектра солнечного излучения в районе около 470 нм).
2) Слишком большое потребление электроэнергии таким большим количеством ламп накаливания, по сравнению со специализированными устройствами для СТ на базе матриц светодиодов, лазеров или люминесцентных ламп.
3) Физическая недоступность в продаже в настоящее время ламп накаливания такой большой мощности в большинстве стран, включая Россию, в связи с соображениями их неэкологичности и неэкономичности.
4) Неадекватный угол падения света на сетчатку от ламп, расположенных на потолке.
5) В оборудованном подобным образом помещении пациентам слишком жарко и некомфортно (ибо 30 ламп по 200 Вт выделяют очень много тепла), что приводит к сокращению времени их пребывания в помещении для СТ, снижению комплайнса вплоть до отказа от продолжения СТ и к снижению эффективности СТ.

Согласно другим рекомендациям [А.Д. Соловьева, 2000], колпак специальной лампы для СТ устанавливается под углом 45 градусов по отношению прямой, проведенной мысленно от центра глазного яблока до горизонтальной оси лампы. Пациент находится от такой лампы на расстоянии 60 см; сеанс длится 60 минут, за сеанс больной получает около 3500–4000 lux. По западным же рекомендациям при проведении методики экран с источником света (60x120 см) располагается вертикально на столе на расстоянии 90 см от глаз и дает освещение мощностью 2500, 5000 или 10 000 lux [M. Terman, J.S. Terman, 2005]. Длительность сеанса составляет 15, 30 или 60 минут в зависимости от интенсивности светового потока. Таким образом, суммарная доза светового излучения, полученная больным, остается одинаковой независимо от мощности источника или длительности сеанса.

Обычно проводят СТ ярким белым светом (для плацебо-терапии используют тусклый красный цвет). Также для подавления выработки мелатонина может использоваться голубой, синий или зеленый свет [R.T. Loving et al, 2005]. Считается, что белый свет полного спектра эффективнее, чем монохроматический голубой, синий или зеленый свет. Однако именно на изучении синего света сосредоточены современные исследования в области СТ, так как известно, что именно эта часть спектра максимально подавляет выработку

мелатонина и стабилизирует циркадианные ритмы [M. Terman, J.S. Terman, 2005].

Терапевтическая эффективность

Эффективность СТ для лечения САР подтверждена строгими РКИ [C.I. Eastman et al, 1998]. Хотя известно, что у СТ при САР ремиссия наступает примерно в 50% случаев, а значительное улучшение отмечается у 66%, что заставляет исследователей искать альтернативные методики [M. Terman, J.S. Terman, 2005]. Однако показано, что СТ эффективна не только при САР, но и при классических депрессиях [R. Salgado-Delgado et al, 2011]. СТ является альтернативной методикой у пациентов, которые сопротивляются приему ПФТ или не переносят ПФТ, особенно в группе пожилых пациентов [R. Lieverse et al, 2008]. Данная методика обладает быстрым терапевтическим эффектом в течение нескольких дней после начала лечения и по силе равноценна лечению АД [R.N. Golden et al, 2005]. Есть данные, что потенцирование СТ классического лечения АД приводит к более быстрому наступлению антидепрессивного эффекта [M. Terman, J.S. Terman, 2005]. Общее количество сеансов СТ варьирует в пределах около 15, хотя эта цифра весьма условна, так как общее количество процедур будет определяться индивидуальной картиной течения депрессии у пациента [В.Л. Минутко, 2006]. Есть исследования, демонстрирующие положительную динамику экскреции катехоламинов при депрессивных расстройствах под действием СТ [Г.Х. Божко с соавт., 1996]. Авторы обнаружили увеличение содержания адреналина и снижение НА у пациентов с тоскливой депрессией и повышение НА и адреналина у больных при тревожной депрессии.

Безопасность и побочные эффекты

Побочные эффекты для этой методики немногочисленны. СТ считается относительно безопасной с точки зрения офтальмологических осложнений [M. Terman, J.S. Terman, 2005]. С другой стороны, на фоне СТ могут наблюдаться ГБ, тошнота, гипомания, повышение Ад и раздражительность в течение первых сеансов терапии.

ЛЕЧЕБНЫЙ НАРКОЗ (ЛН ИЗОФЛЮРАНОМ, СЕВОФЛЮРАНОМ, ЗАКИСЬЮ АЗОТА, КЕТАМИНОМ, ПРОПОФОЛОМ, КСЕНОНОМ, ГОМК)

Применение ЛН в психиатрии имеет давнюю историю. Внедрение данного метода происходило в 30-х годах прошлого века и имело пик популярности в 40–50-х годах того же столетия. Метод был основан на введение в организм больного препаратов из группы барбитуратов (амитал-натрия), для вызывания медикаментозного сна длительностью до 10 суток. Основной терапевтической мишенью в те годы в первую очередь была шизофрения, однако позже методику стали применять и для лечения депрессивных расстройств. После череды неприятных моментов, связанных с методикой, ЛН (который также был известен, как длительный сон, наркотерапия и глубокий наркоз) был вы-

теснен из психиатрической практики почти во всех странах, до этого применявших методику, и забыт почти до 80-х годов прошлого века [Ю.В. Быков, 2011]. Именно в то время появляются работы, показывающие, что глубокий наркоз (до выраженной супрессии электрической активности мозга) при помощи ингаляционного анестетика изофлюрана обладает антидепрессивным эффектом при лечении пациентов с ТРД, отказавшихся проходить сеансы ЭСТ [G. Langer et al, 1985]. Методика получила название «изофлюрановая наркотерапия». Спустя 10 лет этими же авторами уже было показано преимущество глубокой изофлюрановой анестезии по антидепрессивному эффекту по сравнению с ЭСТ (в том числе и по отсутствию побочных эффектов на память и когнитивные функции) [G. Langer et al, 1995]. Понятно, что такие вопросы, как механизмы антидепрессивного действия изофлюрана, доза анестетика и приблизительное количество сеансов на курс терапии, требуют дальнейших исследований. Другие авторы исследовали применение в качестве лечебного наркоза при терапии резистентных депрессий более нового ингаляционного анестетика севофлюран, но не получили убедительных результатов (тренд к улучшению после 2-часовых севофлюрановых наркозов не достигал статистической значимости по сравнению с 15-минутными sham-наркозами пропофолом) [García-Toro M et al, 2001]. Однако эта работа была подвергнута критике со стороны изобретателя изофлюрановой наркотерапии, указавшего на малую выборку пациентов в исследовании, недостаточную глубину севофлюранового наркоза, не обеспечивавшую должной супрессии электрической активности мозга, и на неадекватную рандомизацию, в результате которой в группу севофлюрана попали более тяжелые больные. При этом был сделан вывод, что говорить о неэффективности севофлюранового ЛН по данному исследованию преждевременно. Имеются также данные о выраженном антидепрессивном влиянии ингаляций закиси азота, при этом эффективность ингаляций закиси азота была сопоставима с эффективностью ЭСТ, но не наблюдалось когнитивных побочных эффектов [А.И. Нельсон, 2005]. Предполагается, что одним из возможных механизмов антидепрессивного действия закиси азота заключается в стимулировании выделения эндогенных опиоидов (эндорфинов).

Постепенно накапливаются данные и о возможном наличии антидепрессивной и анксиолитической активности у нового неингаляционного анестетика пропофола. Так, было показано, что пропофол, несмотря на более кратковременное действие и отсутствие посленаркозной сонливости и седации, оказывает более сильное анксиолитическое действие по сравнению с тиопенталом-натрия при кратковременных хирургических операциях, причем анксиолитический эффект сохраняется длительно после окончания анестезии [M.A. Winwood, R.H. Jago, 1993]. Также было показано, что анестезия пропофолом положительно действует на настроение и уровень тревожности у больных после кратковременных операций по сравнению с метогекситалом [J. D'Haese et al, 1994]. В исследовании, в котором гинекологические пациентки получали пропофол либо тиопентал в качестве анестезиологического обеспечения процедуры выскабливания матки, было отмечено, что пробуж-

дение после пропофоловой анестезии нередко сопровождается эйфорией, чувством прояснения и легкости в голове, а сновидения при пропофоловом медикаментозном сне больные склонны описывать как приятные [P. Monedero Rodríguez et al, 1991]. В еще одном исследовании было показано, что среди больных реанимационного отделения, получавших в течение 5 дней на ночь седацию мидазоламом, частота повышенного уровня тревожности (HAM-A > 10) составляла 31%, в то время как среди получавших на ночь пропофол — всего 26%, частота депрессии (HAM-D > 10) среди получавших мидазолам была 54%, а среди получавших пропофол — всего 16%. И хотя из-за малого числа исследованных эта разница не достигла статистической достоверности ($p = 0.1$), что не позволило авторам сделать соответствующие выводы, но числовой тренд в пользу антидепрессивного и анксиолитического действия пропофола, тем не менее, очевиден [M. Treggiari-Venzi et al, 1996]. Помимо этого, показано, что пропофол снижает секрецию АКТГ и кортизола в ответ на стресс, например хирургическую травму [J. D'Haese et al, 1993]. В исследовании на крысах было показано, что в экспериментальной модели депрессии у крыс, известной как forced swimming test, премедикация даже малыми (субанестетическими) дозами пропофола резко усиливала антидепрессивный эффект кетамина, параллельно снижая сердечно-сосудистые и галлюциногенные побочные эффекты кетамина [X. Wang, 2011]. В то же время прицельно применение пропофола для лечебного наркоза в терапии депрессий вообще и в терапии ТРД в частности, по-видимому, не исследовалось никем. Однако имеются сведения [А. Олексеев, личное сообщение, 2012], что данный подход (1–2-часовые лечебные наркозы пропофолом) может быть перспективным и в лечении ТРД.

Не будем забывать, что и другой неингаляционный анестетик — кетамин, об антидепрессивных эффектах которого мы уже говорили, также может быть пригоден для проведения лечебного наркоза при ТРД. Учитывая, что данный анестетик обладает достаточно серьезными влияниями на ССС, применение такой методики должно проводиться с учетом всех классических анестезиологических подходов.

Некоторыми частными клиниками на территории СНГ рекламируются в качестве средства лечения депрессий ингаляции новейшего анестетика ксенон, являющегося нетоксичным инертным газом с нейропротективными свойствами. Однако нам пока не удалось найти публикаций, освещающих применение ксенонового ЛН или ингаляций субнаркотических концентраций ксенона именно при депрессивных состояниях.

Из истории психиатрии известен также выраженный антидепрессивный эффект лечебного сна, вызываемого при помощи ГОМК (оксибутирата натрия), значительно превышавший эффективность более распространенного в те времена барбитурового или хлоралгидратного лечебного сна. Ранее этот метод лечения депрессий широко применялся. В связи с уникальными свойствами ГОМК (выраженное влияние на секрецию соматотропина, уровни ДА в различных отделах мозга, антиоксидантной и антигипоксической активно-

стью, нейропротективными свойствами) в последнее время интерес к лечебному применению ГОМК в психиатрии снова возродился.

Понятно, что приведенный нами раздел на данный момент несет больше теоретической информации, так как методика ЛН только недавно начала подавать признаки возрождения в практической психиатрии.

Клинический пример № 8. Эффективность изофлюранового ЛН для лечения тревожно-деперсонализационной депрессии

Больной Н., 24 года, Больной А., 27 лет. Поступили в стационарное отделение частной психиатрической клиники г. Одесса в связи с ТРД и неэффективностью ПФТ. Предъявляемые жалобы у обоих больных были сходны и укладывались в картину тревожно-депрессивного расстройства с доминирующим тревожным компонентом и развившимся на этом фоне деперсонализационно-дереализационным синдромом: выраженная тревожность, тоска, подавленность, вялость, апатия, отсутствие чувств и эмоций, болезненное чувство собственной измененности, ощущение нереальности окружающего мира. Больным была предложена изофлюрановая наркотерапия, на которую оба дали добровольное информированное согласие.

Изофлюран назначался в среднем на два часа, методика проводилась с эндотрахеальной интубацией. Для анестезиологического обеспечения интубации и последующей ИВЛ использовались пропофол и сукцинилхолин. В стандартную премедикацию включались антиэметики (ондансетрон, метоклопрамид) и атропин. На фоне глубокого изофлюранового наркоза стабильность гемодинамики поддерживалась внутривенной инфузией жидкостей и, по показаниям, адреномиметиков. Экстубация производилась после окончания ингаляции изофлюрана и исчезновения его паров в выдыхаемом воздухе, на фоне введения пропофола. Доза анестетика поддерживалась в среднем 1–2 МАК для данной возрастной группы в зависимости от показателей гемодинамики и уровня супрессии ЭЭГ при данной дозе.

В день проведения изофлюранового наркоза после процедуры пациенты в первую очередь отмечали купирование тревожного компонента, ощущали улучшение в области ощущений окружающей реальности, утверждали, что у них «появляются эмоции и чувства, ярче воспринимается обстановка, стали чувствовать вкус и запах пищи, исчезли страх, тревога, внутреннее напряжение». В первые дни эффект от изофлюрана сохранялся до 3–5 часов, затем продолжительность эффекта увеличивалась. К окончанию курса (10 сеансов) оба пациента достигли более 50% нивелирования болезненной симптоматики по шкалам Гамильтона для оценки тревоги и депрессии. Однако для более детальной оценки влияния изофлюрана на те или иные симптомокомплексы и уточнения показаний к его назначению необходимо большее количество пациентов. Известно, что в настоящее время применение ингаляционных анестетиков в психиатрии — большая редкость.

КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГИПОТЕРМИЯ (КЦГ)

Еще одна классическая психореаниматологическая методика, которая может использоваться в качестве альтернативы или дополнения ПФТ. Вообще лечебная гипотермия известна очень давно, а КЦГ является одной из разновидностей этой широко известной терапии (организм пациента можно охладить и другими способами, например, погружением в ванну с холодной водой, обкладыванием холодными грелками, помещением больного в специальную камеру с холодным воздухом и др.).

Терапевтическая эффективность

Методика обладает широким арсеналом показаний: постреанимационная болезнь, ЧМТ, энцефалопатия новорожденных и др. Считается, что метод терапевтического применения КЦГ в психиатрии был разработан в 1978 году в Институте неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины (г. Харьков) [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]. ТРД является особым показанием для КЦГ, причем некоторые авторы [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003] демонстрируют эффективность этого метода в качестве монотерапии для лечения депрессивных расстройств. Если говорить о классической психиатрии, то КЦГ эффективна не только при депрессиях, но и при ОКР. Есть также сообщения о применении КЦГ при эпилепсиях, резистентных к ПФТ [J.J. Corry et al, 2008].

Механизм действия

Механизмов, пытающихся объяснить лечебное воздействие КЦГ, существует достаточно много. Так, показано, что гипотермия приводит к активации центральных адренергических структур, что сопровождается повышенной секрецией нейромедиаторов и усилением их утилизации на начальном этапе охлаждения. В данном случае происходит характерная реакция — изменение содержания НА в гипоталамической области головного мозга [Г.А. Бабийчук с соавт., 1985]. С другой стороны, известно, что при снижении температуры до 25 C^{o} потребление кислорода мозгом, снижается на 65% по сравнению с исходным уровнем [А.А. Бунятян с соавт., 1977]. Соответственно повышается устойчивость мозга к гипоксии. А учитывая, что в патогенезе депрессии может принимать участие общая или локальная гипоксия, церебральная гипотермия способствует оптимизации энергоемких обменных процессов в головном мозге, снижает потребность мозга в кислороде [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003].

Методика проведения

Методика КЦГ проводится в несколько этапов [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003].

1) ***Премедикация***. Так называемая «нейровегетативная блокада». Основная задача здесь — ограничить приток импульсов в перивентрикулярную зону гипоталамуса. Проводится с целью купирования нежелательных эффектов КЦГ (саливация, бронхорея, рвота, аллергические

реакции). На этом этапе парентерально вводятся м-холиноблокаторы (атропина сульфат), ненаркотические анальгетики (метамизол натрия или иные препараты этой группы), антигистаминные препараты (дифенгидрамин или прометазин), АЛ (диазепам или феназепам), АП (дроперидол) — в стандартных дозировках, принятых в общей анестезиологии.

2) ***Блокада терморегуляции***. Проводится через 20 минут после премедикации с целью купирования двух самых серьезных осложнений КЦГ — мышечной дрожи и вазоконстрикции. В результате этих нежелательных явлений возрастает потребление головным мозгом кислорода до 100% [D.J. Eicher et al, 2005], что крайне вредно для терапевтической эффективности КЦГ. Блокада терморегуляции проводится классическими инъекционными анестетиками: АЛ (диазепам), барбитураты (тиопентал-натрия, гексенал), ГОМК. Западные авторы рекомендуют для купирования дрожи комбинации седативных и анальгетических средств, таких, как фентанил, пропофол, клонидин и мидазолам. При необходимости могут быть применены миорелаксанты (с параллельной ИВЛ). При подходе с применением мышечных релаксантов некоторые авторы рекомендуют методику Биспектрального Индекса (БИ) для отслеживания биоэлектрической активности головного мозга [D.B. Seder, T.E. Van der Kloot, 2009]. Необходимо помнить, что в результате уменьшения потребления кислорода головным мозгом, необходимо избегать гипервентиляции при ИВЛ [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010]. Далее производится установка термодатчика. Помимо введения датчика в прямую кишку, возможно введение термодатчика в мочевой пузырь или наружный слуховой проход. Особенно надежным считается измерение температуры с датчика, расположенного на лобном отделе головы [K.H. Polderman, I. Herold, 2009]. А вот измерение температуры в аксилярной области считают абсолютно ненадежным [E.H. Botterell et al, 1958]. Затем производят катетеризацию мочевого пузыря.

3) ***Непосредственно проведение гипотермии***. После введения больного в состояние медикаментозного сна, больному на голову надевается термошлем (или гипошлем), и начинают холодовое воздействие на головной мозг (параллельно вскоре понижается и температура всего тела). Нельзя забывать, что для обеспечения безопасного проведения сеанса КЦГ необходим постоянный контроль жизненно важных органов. Поэтому необходим следующий минимальный диагностический арсенал: ЭКГ, инвазивное Ад, ЧСС, ЦВД, SpO_2 и почасовой диурез.

4) ***Согревание пациента***. Этот процесс чрезвычайно длительный и в среднем составляет 12–24 часа, в среднем в режиме 0,25–0,3 С в час [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010]. Считается, что быстрое согревание головного мозга может привезти к резкому повышению ВЧД, с возможным вклинением и смертью [A. Lavinio et al, 2007]. К тому же быстрое согревание чревато гипогликемией и гипотензией [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010].

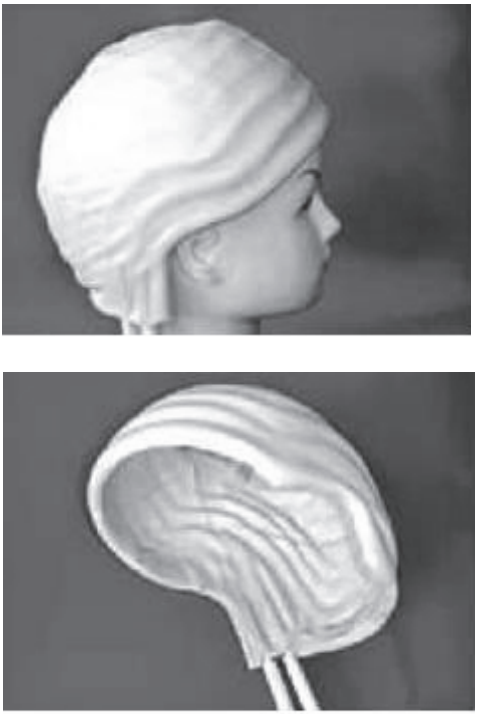


Рис. 5.8. Вариант термошлема для КЦГ

Таблица 5.2

Стадии КЦГ

Стадия КЦГ	***Ректальная температура, С***	***Температура головного мозга, С***
Умеренная	36	32
Средняя	31–34	27–30
Глубокая	24–30	20–18

Осложнения и побочные эффекты

Помимо развития мышечной дрожи и вазоконстрикции по ходу проведения КЦГ, возможны и другие серьезные осложнения, которые могут привести к развитию побочных эффектов.

1) Осложнения, которые могут произойти непосредственно по ходу проведения сеанса:
   - ***Гипергликемия***. На фоне гипотермии развивается резистентность тканей к инсулину, что приводит к гипергликемии, что потребует

дополнительного назначения инсулина по ходу КЦГ [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010].

- ***Гиповолемия и дегидратация***. Это происходит на фоне повышенного диуреза. Причинами полиурии являются снижение выработки вазопрессина на фоне дисфункции почечных канальцев [K.H. Polderman, 2009]. Для предотвращения выраженной гипотензии рекомендуется оценка гидробаланса, контроль ЦВД и почасового диуреза [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010].
- ***Электролитные нарушения***. На фоне гипотермии появляются гипокалиемия, гипомагниемия и гипофосфатемия [K.H. Polderman et al, 2001]. Особенно опасна гипокалиемия, поэтому определение концентрации калия рекомендуется каждые 3–4 часа, а в идеале каждый час, если это позволяет лаборатория [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010].
- ***Гипертензия и тахикардия***. Рассматривается некоторыми авторами, как осложнение по ходу проведения КЦГ [В.С. Подкорытов, Ю.Ю. Чайка, 2003]. В случае появления гипертензии и тахикардии рекомендуется углубить медикаментозный сон (например, за счет введения ГОМК).

2) Отдаленные осложнения КЦГ:

- Гипотермия вызывает ***нарушения иммунитета***: снижение ЦИК и свободных кислородных радикалов, снижение функции лейкоцитов [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010]. Это увеличивает риск развития инфекций, особенно пневмоний [K. Peterson et al, 2008]. Поэтому по ходу курса КЦГ рекомендуется физиотерапия и даже профилактическое назначение антибиотиков [I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski, 2010].
- ***Развитие пролежней*** за счет спазма сосудов кожи [K.H. Polderman, I. Herold, 2009].

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И СПОРТ

Эффективность физических нагрузок при лечении депрессий может быть обусловлена тремя основными гипотезами: [M.G. Carta et al, 2008].

1) Укрепление социальной коммуникации и уменьшение проблем в межличностных отношениях.
2) Влияние на нейротрансмисию определенных медиаторов (увеличение концентрации ß-эндорфинов, снижение кортизола и увеличение выработки 5-НТ).
3) Повышение температуры тела, что приводит к повышению интенсивности обмена веществ.

Мета-анализ 12 РКИ продемонстрировал общую эффективность физических упражнений при лечении депрессивных расстройств [H.W. Tsang et al, 2008]. Другой мета-анализ 25 исследований, включивших 907 пациентов, также продемонстрировал приличный клинический эффект физических

нагрузок при лечении депрессий [G.E. Mead et al, 2008]. Есть данные, что физические упражнения сопоставимы по своей эффективности с сертралином [M. Babyak et al, 2000]. Несколько РКИ продемонстрировали, что большой расход энергии (например, 17,5 ккал/кг в неделю) благоприятнее влияет на купирование депрессивной симптоматики по сравнению с малыми расходами энергии (например, 7 ккал/кг в неделю) [A.L. Dunn et al, 2005; F. Legrand, J.P. Heuze, 2007]. Положительные эффекты физических упражнений показаны в группах взрослых пациентов. Однако некоторые авторы не нашли статистически значимых положительных результатов у подростков в возрастной группе 11–19 лет [L. Larun et al, 2006]. Другие авторы, проанализировавшие 14 исследований эффективности физических упражнений при лечении депрессии, не смогли вынести положительный вердикт в связи с неудовлетворительным качеством проведенных РКИ [D.A. Lawlor, S.W. Hopker, 2001]. Показана эффективность физических упражнений у женщин в отношении депрессивной симптоматики при использовании комплекса упражнений на дому [L.L. Craft et al, 2007]. Есть данные об эффективности физической нагрузки и при ТРД в качестве терапии потенцирования [M.H. Trivedi et al, 2006]. В другой работе назначение физических упражнений в течение 30–45 минут/день, прогулки пять раз в неделю в течение 12 недель, увеличивали эффективность лечения ТРД [J. Mota-Pereira et al, 2011].

ХОЛОДНЫЕ ОБЛИВАНИЯ, ЗАКАЛИВАНИЕ И ИНЫЕ ВОДНЫЕ ПРОЦЕДУРЫ

Есть предположение, что депрессия может быть вызвана отсутствием «тепловых упражнений», что приводит к нарушению функционирования головного мозга [N.A. Shevchuk, 2008 (a)]. Авторы предложили методику холодного душа (20 С) длительностью 2–3 минуты по 1–2 процедуры в день в течение нескольких недель и даже месяцев. Предполагается, что холодная вода активизирует симпатическую нервную систему [F. Marino et al, 1998], повышает уровень ß-эндорфинов и НА [N.A. Shevchuk, 2008 (b)]. Кроме этого, антидепрессивный эффект может быть объяснен влиянием на периферические холодовые рецепторы, которые передают сигнал в головной мозг [N.A. Shevchuk, 2008 (a)]. Есть исследования, показывающие, что холодный душ повышает уровни АКТГ и кортизола [K. Kauppinen et al, 1989]. Закаливание стимулирует Т-клеточный иммунитет, в том числе и противораковый иммунитет (известно, что этот компонент особенно ослаблен при депрессиях) [N.A. Shevchuk, S. Radoja, 2007]. Показано, что холодный душ оказывает стимулирующее и антидепрессивное действие, а горячий, наоборот, расслабляет и успокаивает [N.A. Shevchuk, 2008 (b)]. Есть данные о положительном влиянии холодного душа и на синдром хронической усталости — частую коморбидную патологию при депрессиях [N.A. Shevchuk, 2007].

ЙОГА, ЦИГУН, МЕДИТАЦИЯ

Йога

Считается, что существуют биологические, психологические и поведенческие механизмы, с помощью которых возможно воздействие данного вида терапии на лечении депрессии [L.A. Uebelacker et al, 2010]. РКИ сообщают об эффективности терапии йогой при различной тяжести депрессивных расстройств (от легкой до тяжелой) [K. Pilkington et al, 2005]. Авторы сделали вывод, что дальнейшее изучение йоги в качестве терапевтического вмешательства при депрессиях является весьма оправданным. Эффективность йоги может быть рассмотрена в особенности при лечении легких и средних форм депрессивных расстройств [L.D. Butler et al, 2008], и особенно у молодых пациентов [A. Woolery et al, 2004]. Различные варианты йоги были сравнены по эффективности с ЭСТ и имипрамином [N. Janakiramaiah et al, 2000]. В данном исследовании авторы обнаружили меньшую эффективность йоги при лечении классической эндогенной меланхолической депрессии, по сравнению с тревожными и вяло-апатическими ее вариантами, но все же рекомендуют ее как альтернативный метод терапии.

Цигун

Цигун — это древнее китайское искусство саморегуляции организма, построенное на комплексе философских концепций и прикладных технологий согласования двигательной активности, дыхания и состояний сознания [S.A. Saeed et al, 2010]. Есть сообщение, что дыхательная гимнастика по методу Senobi дала положительные результаты при лчении депрессии у пациенток с ожирением [K. Sato et al, 2011]. Возможный терапевтический механизм был объяснен авторами как влияние дыхательной гимнастики на регуляцию симпатической нервной системы и выброс гормонов. Также эффективность цигун-терапии объясняется социальной поддержкой при занятии депрессивных больных в общих группах [S.A. Saeed et al, 2010]. Есть исследования, показывающие эффективность методики у пожилых пациентов с хроническим течением депрессивного состояния [H.W. Tsang et al, 2006]. Есть исследования, показывающие, что цигун положительно влияет на восстановление сна [J.M. Manzaneque et al, 2009]. Есть работы, показывающие, что цигун снижает уровень суицидов на фоне депрессивного расстройства [K. Ismail, H. Tsang, 2003].

Медитация

Показано, что медитация способна положительно влиять на стресс, депрессии, болевые синдромы [P. Grossman et al, 2004]. Доказано, что медитация активно влияет на биохимические процессы, происходящие в головном мозге [S.N. Young, 2011]. Например, продемонстрировано, что данная методика способна понижать уровень кортизола [R.H. Matousek et al, 2010], повышать уровни противовоспалительных цитокинов и Т-киллеров до физиологически нормальных уровней при их снижении на фоне стресса [L. Witek-

Janusek et al, 2008], снижать вызванный стрессом повышенный уровень интерлейкина-6 [T.W. Pace et al, 2009], а также снижать С-реактивный белок — важный индикатор воспаления, повреждения тканей и стресса [C.Y. Fang et al, 2010]. К сожалению, еще нет исследований о влиянии медитации на функции 5-НТ [S.N. Young, 2011]. Однако проведенный мета-анализ, включавший 15 исследований, не нашел эту методику эффективной ни для классических депрессий, ни для депрессий на фоне соматических заболеваний [T. Toneatto, L. Nguyen, 2007]. Считается, что медитация может быть более эффективной при сочетании ее с КПТ [J.D. Teasdale et al, 2000]. Есть наблюдения, что эффективность медитации при лечении депрессивных расстройств зависит от количества депрессивных эпизодов, то есть чем больше у пациента рецидивов — тем эффективнее будет медитация [S.H. Ma, J. D. Teasdale, 2004].

ИГЛОУКАЛЫВАНИЕ

Судя по количеству публикаций, иглоукалывание является весьма популярным методом при лечении депрессивных расстройств. Большинство работ об эффективности иглоукалывания при депрессии, естественно, исходят с родины этой терапии — Китая [E. Ernst et al, 2010]. Данные об эффективности иглоукалывания при лечении депрессии весьма разноречивы. Рассмотрим основные точки зрения.

1) ***«Положительная оценка»***. Китайскими исследователями продемонстрировано, что акупунктура может быть так же эффективна, как и флуоксетин, в том числе и при непереносимости последнего [W.J. Zhang et al, 2009]. Другие китайские авторы, проанализировав 207 исследований применения иглоукалывания при лечении БДР и постинсультной депрессии, пришли к трем выводам: 1) иглоукалывание может быть эффективно в качестве монотерапии и сравнимо по эффективности с АД, 2) данный вид терапии может также служить благоприятной потенцирующей методикой для АД, 3) иглоукалывание имеет меньше побочных эффектов по сравнению с ПФТ [Z.J. Zhang et al, 2010]. Американскими исследователями продемонстрирована эффективность иглоукалывания в качестве потенцирующей методики антидепрессивной терапии. Авторы сделали вывод, что применение иглоукалывания 2 раза в неделю по 30 минут, может быть эффективным, безопасным и потенцирующим АД у больных с ТРД [A.S. Yeung et al, 2011]. РКИ продемонстрирована эффективность иглоукалывания во время беременности на 150 пациентках с симптомами депрессии в качестве монотерапии [R. Manber et al, 2010]. Эффективность иглоукалывания показана при лечении легких и средних форм депрессивного расстройства [C. Andreescu et al, 2011]. Клинические и экспериментальные данные показывают, что эффект от иглоукалывания наступает быстрее, чем при применении СИОЗС [X.J. Wang, L.L. Wang, 2010]. Антидепрессивный эффект стоит ожидать уже в течение недели. Считается, что иглоукалывание воздействует через опиоидную систему,

которая, как мы помним, также задействована и в механизмах патогенеза депрессий, и в механизмах реализации антидепрессивного и анальгетического эффекта АД и ЭСТ. РКИ подтверждена эффективность иглоукалывания и у пациентов с постинсультной депрессией. Эффективность данного вида терапии была аналогична эффективности флуоксетина, без медикаментозных побочных эффектов последнего [H.J. Li et al, 2011]. Есть несколько РКИ, рассматривающих эффективность иглоукалывания в качестве потенцирующей методики при лечении БАР [E.B. Dennehy et al, 2009]. Также представлены предварительные данные, что иглоукалывание может облегчить ГБ, как симптом депрессии или как один из побочных эффектов АД или ЭСТ [S. Schroer, H. Macpherson, 2009].

2) ***«Отрицательная оценка»***. Кокрэйновский обзор проанализировал работы в период с 1966 по 2008 года (включено 30 исследований) и не нашел достаточных доказательств, чтобы рекомендовать применение иглоукалывания при лечении депрессивных расстройств у людей, ввиду слабой доказательной базы [C.A. Smith et al, 2010]. Приводятся данные, что эта терапия не более эффективна, чем АД, но, возможно, может быть использована в качестве дополнительной терапии при классической ПФТ [Y. Mukaino et al, 2010]. Другой мета-анализ 13 работ выявил эффективность иглоукалывания при лечении депрессии только в 5 исследованиях. В целом, авторы этого анализа относятся к иглоукалыванию скептически и считают, что данная терапия мало чем отличается от плацебо и является недоказанным методом терапии [E. Ernst et al, 2010].

МАССАЖ

Есть исследования, демонстрирующие снижение уровня кортизола с параллельным повышением уровня ДА и 5-НТ по ходу терапии массажем [T. Field et al, 2005]. Правда, снижение уровня кортизола по ходу массажной терапии подтверждено не всеми РКИ [C.A. Moyer et al, 2011]. Мета-анализ 17 исследований, охвативший 786 пациентов, в целом показал положительный эффект массажа при лечении больных с депрессией [W.H. Hou et al, 2010]. По данным некоторых авторов, массаж может быть эффективным средством для лечения депрессии, но обладает меньшей эффективностью, чем иглоукалывание [H.F. Coelho et al, 2008]. Продемонстрирована эффективность массажа у беременных пациенток во время второго триместра беременности. Так, назначение массажа в течение 20 минут в течение 16 недель показало снижение уровня депрессии и тревожности, что было подтверждено параллельным снижением уровня кортизола и НА и повышением ДА и 5-НТ [T. Field et al, 2004].

ПСИХОТЕРАПИЯ (ПТ)

Этот вид немедикаментозного воздействия уже давно рассматривается как один из основных компонентов антидепрессивного лечения. Показано, что ПТ может быть столь же эффективной при лечении депрессий, как и ПФТ, а при лечении легкой и умеренной депрессии — даже более эффективной по сравнению с классическим медикаментозным лечением [R.J. DeRubeis et al, 1999; B. Bortolotti et al, 2008]. Если же речь идет о тяжелой или резистентной депрессии, то, согласно мета-анализам комбинация ПТ с ПФТ показала гораздо лучшие результаты, нежели ПФТ или ПТ в качестве монотерапии [S. Pampallona et al, 2004; S.M. de Maat et al, 2007]. ПТ рекомендуется как терапия первой линии у амбулаторных больных с депрессией, наряду с АД [G.E. Simon, E.J. Ludman, 2010], при депрессиях легкой и средней степени, особенно при отказе пациента от АД, плохой переносимости АД или при наличии явных внешних причин для депрессии (реактивные, психогенные и ситуационные депрессии, последствия психотравм, психогенные реакции на тяжелые соматические заболевания и др.), при неблагоприятной семейной и социальной обстановке у пациента, выраженной социальной дезадаптации, при проблемах в межличностных отношениях, при наличии сопутствующих РЛ или ГТР, ОКР, панического расстройства, СТР, также могущих служить мишенями для психотерапии. Несмотря на то, что 50–60% пациентов на словах предпочитают ПТ, а не лекарства, как начальное звено антидепрессивной терапии [M. Dwight-Johnson et al, 2001], реальная популярность этого метода оставляет желать лучшего. Например, в США только 14% пациентов с депрессией посещают психотерапевта чаще чем 4 раза в год [A. Young et al, 2001]. К тому же, согласно современным данным [G.E. Simon, E.J. Ludman, 2010], использование ПТ на практике за последние годы уменьшается, в то время как потребление ПФТ растет.

Но так или иначе, пациенты с ТРД являются потенциальными кандидатами для прохождения ПТ [M. Matsunaga et al, 2010], особенно при наличии вышеупомянутых маркеров потенциальной эффективности ПТ, таких, как сопутствующая личностная патология, тревожные расстройства или социальная дезадаптация, недавние психотравмы. Как мы уже говорили, больные с ТРД зачастую имеют снижение социальной активности и выраженную социальную дезадаптацию на фоне постоянной депрессивной симптоматики [L.L. Judd et al, 2000]. Это приводит к нарушению внутрисемейных отношений вплоть до их разрыва, к трудностям на работе вплоть до увольнения или потери работы [R.M. Hirschfeld et al, 2000], что в еще большей степени убеждает пациентов в бесперспективности, безнадежности и неизлечимости их состояния. А нарушения социального взаимодействия, отсутствие работы, денег, перспектив, отсутствие или разрушение семьи и круга друзей, лишение микросоциальной поддержки, в свою очередь, выступают в качестве нередких причин резистентности депрессивных состояний [M.E. Thase, R.H. Howland, 1994]. Поэтому считается, что ПТ обязательно должна быть показана у пациентов с депрессивными эпизодами, которые сопровождаются

реакциями на острые стрессорные воздействия, и при ТРД [R.J. DeRubeis et al, 2005].

ПТ часто фигурирует в качестве дополнительного метода к ПФТ. Эффективность такой комбинации можно объяснить тем, что больному по ходу основной терапии объясняют, что за лекарства он получает, механизм их действия, возможные побочные эффекты и т.д. Например, показана эффективность ДПТ в качестве потенцирующей методики к монотерапии АД в количестве 16 еженедельных процедур по 90 минут за сеанс [R. Harley et al, 2008]. В другом исследовании продемонстрирована эффективность КПТ в качестве потенцирующей методики, причем данный вид ПТ продемонстрировал большую эффективность, чем потенцирование параллельно назначенным литием в дозе 600 мг/сут [S.H. Kennedy et al, 2003]. Есть исследования, показывающие эффективность ПТ не в качестве потенцирующей методики, а в качестве полной замены предыдущего курса ПФТ [I.M. Blackburn, R.G. Moore, 1997; M.E. Thase et al, 2007]. По мнению авторов, переход с ПФТ на ПТ равноценен переходу с одного АД на другой.

Недостатки ПТ

1) Низкая доступность метода, особенно для пациентов, живущих в отдаленных районах, не имеющих врачей-психотерапевтов.
2) Дороговизна методики. Курс ПТ, как правило, значительно дороже, чем курс ПФТ.
3) ПТ обычно подразумевает более длительный курс лечения, чем прочие методы.
4) Небольшое количество РКИ, направленных на изучение эффективности ПТ именно при ТРД и на ее сравнение с другими нефармакологическими методами терапии [R.B. Trivedi et al, 2009].

Следует заметить, что недостатки ПТ носят в основном организационный характер.

Различают следующие основные разновидности ПТ: когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ), интерперсональная психотерапия (ИПТ), терапия, ориентированная на решение проблем, диалектическая поведенческая терапия (ДПТ), акцептивная психотерапия.

Есть данные, что частота достижения ремиссии у пациентов с депрессивными расстройствами в процессе применения АД и трансперсональной ПТ примерно одинакова, однако отсутствие ответа на терапию у больных чаще формируется при проведении данного вида ПТ [Т.И. Вазагаева, 2009].

Не будем забывать и о том, что ПТ может являться методом выбора в тех клинических ситуациях, когда назначение ПФТ невозможно или имеет много ограничений (беременность, кормление грудью, детский и подростковый возраст), или когда ранее назначенное медикаментозное лечение дало выраженные побочные эффекты. Также раннее ПТ вмешательство может являться профилактикой формирования резистентности при депрессии и профилактикой развития таких неблагоприятных осложнений длительной или тяжелой депрессии, как социальная, семейная и профессиональная дезадаптация, личностные изменения.

Когнитивно-поведенческая терапия

Наиболее доказанным методом психотерапии при депрессиях является КПТ, основанная на когнитивной модели, согласно которой убеждения, поведение и биохимические процессы в равной мере важны при депрессивных расстройствах. Эти составляющие отражают разный уровень анализа, ни одна из них не является приоритетной. По некоторым данным, изменение депрессивных убеждений пациента способно изменить и нейромедиаторный обмен у депрессивных больных. Было продемонстрировано, что после курса КПТ происходит снижение патологически повышенного уровня кортизола.

С точки зрения психотерапевтов, работающих в когнитивно-поведенческом направлении, в возникновении депрессивной симптоматики важную роль играет способ переработки информации. В основе депрессии по этой модели лежит преобладание негативных убеждений, низкая самооценка, неуверенность в своем будущем. Страдающие депрессией пациенты систематически искажают свое восприятие событий, находя в них подтверждение своей никчемности, негативных взглядов на окружающую действительность и свое будущее. Эти искажения отражают уход от процессов мышления, присущих обычным людям. Другие возможные искажения включают мышление по типу дихотомического (черно-белое), а также другие механизмы, такие как чрезмерная генерализация, избирательная абстракция и преувеличение, которые были описаны еще основоположником КПТ Аароном Беком.

Основным при проведении КПТ является анализ автоматических мыслей и схем пациента. Обычно это проводится по стереотипной схеме — происходит анализ фактов «за» и «против» автоматической мысли, построение альтернативного мнения. Обоснованность убеждений пациента может быть проверена также с помощью специальных экспериментов (поведенческие методы). Психотерапевт не убеждает пациентов в отсутствии логики их автоматических мыслей или в несоответствии их убеждений реальности. В идеальном случае пациенты самостоятельно «обнаруживают» свои заблуждения. Этот направляемый процесс совершения открытий является общепринятым подходом к обучению пациентов и одним из важнейших компонентов когнитивной психотерапии. Особое значение в КПТ придается самостоятельной работе пациента, так называемым «домашним заданиям», что позволяет пациенту не выключаться из терапии и проводить ежедневную работу над своими мыслями.

Основными когнитивно-поведенческими техниками являются:

1) Выявление автоматических мыслей.
2) Проверка автоматических мыслей.
3) Планирование дел.
4) Когнитивное повторение.
5) Тренинг уверенности в себе.
6) Проигрывание ролей.

КПТ зарекомендовала себя как эффективный метод терапии депрессий. Существует большое количество научных публикаций, показывающих эффективность данного направления ПТ.

При ТРД КПТ также демонстрирует свою эффективность, что показывает ряд исследований. Однако в случае применения при ТРД КПТ, как правило, является дополнением к лечению АД. Тем не менее отчетливый эффект при ТРД можно объяснить с позиций когнитивной модели, когда эффект АД лишь уменьшает наиболее тяжелые проявления депрессии, но не способствует изменению мышления пациентов, не способен изменить глубинные убеждения пациентов. То есть по сути КПТ во многих случаях может претендовать на то, чтобы называться этиотропной терапией, в отличие от медикаментозной терапии, которая является «лишь» патогенетической.

Интерперсональная психотерапия

Метод ИПТ, так же как и КПТ, является краткосрочным и структурированным методом ПТ. В основе ИПТ лежит принцип разрешения проблемы «здесь и сейчас». Основным направлением здесь является нормализация межличностных взаимоотношений пациентов. Проблемы межличностной сферы пациента рассматриваются в четырех различных фокусах: отягощенное переживание скорби, межличностные ролевые конфликты, ролевой переход и дефицит межличностных отношений.

Как и КПТ, ИПТ была разработана для лечения пациентов с депрессией и продемонстрировала эффективность в РКИ. В некоторых случаях (депрессии средней тяжести и тяжелые) эффективность ИПТ была примерно такой же, как у ТЦА (имипрамин) и превосходила эффективность КПТ. Также эффективность ИПТ была показана в группах беременных и пациенток, кормящих грудью, имеющих депрессивные проявления. В контролируемом исследовании ИПТ также продемонстрировала свою эффективность при лечении депрессивных расстройств в системе первичной помощи.

Мета-анализ 13 исследований ИПТ проводящихся с 1974 по 2002 год показал, что в девяти исследованиях ИПТ превосходила плацебо. Также в некоторых исследованиях было показано, что ИПТ более эффективна, чем КПТ. Однако сочетание ИПТ и ПФТ не являлось существенно более эффективным, чем монотерапия острых депрессивных состояний ПФТ или чем монотерапия ПФТ в качестве профилактического лечения.

Гипнотерапия

Несмотря на разноречивые мнения о данной методике, считается, что гипноз является научно обоснованным методом лечения депрессии [A. Alladin, 2010]. Предпосылкой для введения гипнотерапии в клиническую практику послужили неутешительные результаты при назначении АД и классической ПТ при лечении депрессивных расстройств [B.S. McCann, S.L. Landes, 2010]. К плюсам использования гипноза в лечении депрессии относят «положительный настрой на лечение вообще» и прямое воздействие на такие симптомы, как нарушения сна и внимания [M.D. Yapko, 2006]. Вопросам гипнотерапии при лечении депрессивных расстройств уделяли внимание и отечественные авторы, например при циклотимических депрессиях

[М.Е. Бурно, 2000] и при депрессиях у больных с опиоидной зависимостью [И.В. Салынцев, 2010].

Есть данные, что гипнотерапия увеличивает эффективность МПТ и КПТ при лечении депрессивных расстройств [S.J. Lynn et al, 2006]. Надо отметить, что исследований по использованию гипноза в лечении депрессий не так много [G. Simon, 2009]. Отсутствие доказательной базы у гипнотерапии объясняется сложностью при проведении РКИ (проблемы при создании контрольной группы) [B.S. McCann, S.L. Landes, 2010]. И все же мета-анализ охвативший 6 исследований гипнотерапии в лечении депрессивных расстройств показал достоверную эффективность этой методики [M. Shih 2009]. Есть сообщения о единичных успешных случаях применения гипнотерапии при лечении послеродовой депрессии [M.J. Yexley, 2007]. Продемонстрирована эффективность гипноза у женщин с тяжелой депрессией на фоне посттравматического стрессового расстройства [W.H. Smith, 2004]. Сообщений о применении гипнотерапии при ТРД практически нет. Некоторые практические врачи, пытавшиеся применить гипноз при тяжелых депрессиях, остались недовольны полученным результатом [Ю. Моисеенко, личное сообщение, 2012].

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ (ПСИХОХИРУРГИЯ)

Психохирургия — это особый раздел нейрохирургии, занимающийся лечением психических заболеваний при помощи операций на головном мозге. Этой методикой мы решили закончить главу о нефармакологических методах лечения ТРД. Психохирургия является методом последней надежды, так как это необратимый или разрушающий метод. Она применяется обычно только тогда, когда все другие способы (фармакологические и нефармакологические), включая и неразрушающие хирургические методы (СБН, ГСМ), уже безрезультатно испробованы, и врачи обращаются к данному заключительному терапевтическому шагу как к терапии отчаяния (хотя есть и обратные примеры, когда вживление СБН или ГСМ имплантата производится после неуспешной психохирургической операции). Но так происходит в основном в западных странах. К сожалению, в России психохирургические методы могут применяться и на более ранних этапах лечения ТРД. Одной из причин этого является простое отсутствие или малая доступность современных немедикаментозных методик в России.

Расцвет психохирургии пришелся на 40–50-е годы прошлого века, но уже в 60-х годах произошел выраженный спад интереса к методу. Во-первых, начался расцвет ПФТ, а во-вторых, многие пациенты, которые перенесли нейрохирургические вмешательства, имели большое количество побочных эффектов (не говоря уже о смертельных исходах), что породило у общества крайне негативное отношение к методу [D.A. Jr. Malone, 2010]. Однако развитие современных стереотаксических нейрохирургических методов привело к возобновлению интереса к психохирургии при лечении ТРД. Такие методики носят менее разрушительный характер и позволяют более локально воздей-

ствовать на определенные зоны головного мозга [M.S. Eljamel, 2008; J.D. Steele et al, 2008]. В большинстве современных технических подходов используется электрический ток для высокотемпературного воздействия (так называемая высокочастотная термокоагуляция) или гамма-лучи для деструкции целевых участков тканей (эта методика называется «гамма-скальпель» или «гамма-нож»).

Виды операций, применяемых в психохирургии [по D. Christmas et al, 2004]

1) ***Лейкотомия (лоботомия)*** — это пересечение нервных путей, идущих от фронтальной и префронтальной коры к остальному мозгу.
   - ***Неселективная лейкотомия***. Данный метод был введен в 1936 году. Изначально лейкотомия предусматривала неизбирательное пересечение всех нервных путей от лобных и окололобных долей к остальному мозгу. После такого вмешательства на практике были получены весьма разноречивые результаты. Так, у одной половины больных купировались агрессивность, бред, галлюцинации, депрессия. Так, в период 1951–1972 годов сообщалось об эффективности в пределах 30–100% у пациентов с пациентов с аффективными расстройствами и шизофренией [P. Andrade et al, 2010]. У другой половины при этом наступало выраженное интеллектуальное снижение, часто развивалась лобная эйфория. Но, как выяснилось позже, данная операция не дает стойкого эффекта. Через 5–15 лет нервные волокна от лобных долей нередко прорастали обратно в мозговое вещество, и бред, галлюцинации, агрессивность возобновлялись или же начинали снова возникать депрессивные фазы. Попытка же повторной лейкотомии приводила к дальнейшему нарастанию интеллектуального дефицита. Это послужило основанием для запрета применения данной методики на практике.
   - ***Модифицированная селективная лейкотомия***. В настоящее время в некоторых странах, например во Франции, применяется модифицированная селективная лейкотомия. Сначала больного тщательно обследуют, вживляя множество игольчатых электродов в нервные пути, идущие от лобных и окололобных долей к остальному мозгу, и отслеживают, какие из них активизируются в момент, когда больной активно высказывает бредовые идеи или испытывает агрессию, и потом высокоточной операционной фрезой под стереотаксическим рентгенконтролем пересекают только эти волокна. При этом бред, галлюцинации и депрессия у резистентного больного купируются, а когнитивные побочные эффекты выражены незначительно.
2) ***Амигдалотомия*** — иссечение и разрушение амигдалы, или миндалины — центра гнева и отрицательных эмоций в лимбической системе. Данная методика применяется при резистентных депрессиях, а также при неконтролируемой агрессивности.

3) ***Передняя капсулотомия*** — это разрушение так называемой передней капсулы. Она обеспечивает пересечение связей вентральных и медиальных отделов лобной коры с подкорковыми лимбическими структурами.
4) ***Передняя цингулотомия***. Целью данной операции является разъединение орбитофронтальной коры и таламических ядер. Метод начал применяться с 1967 года при лечении ТРД [P. Andrade et al, 2010]. Эта операция была одной из первых стереотаксических операций.
5) ***Стереотаксическая субкаудальная трактотомия***. Метод известен с 1964 года [P. Andrade et al, 2010] и представляет собой стереотаксическую модификацию метода «орбитальных зарубок». Методика проводится под общим обезболиванием и предусматривает рассечение нервных волокон, соединяющих орбитальную кору с подкорковыми и лимбическими отделами мозга. Известно, что префронтальная кора задействована в функции эмоций и разрушение ее связей изменяет настроение [G.S. Malhi, J.R. Bartlett, 2000]. Деструкция производится в белом веществе безымянной субстанции, ниже головки хвостатого ядра. Наиболее выраженные побочные эффекты — развитие эпилепсии, утомляемость и увеличение веса [P. Andrade et al, 2010].

Эффективность психохирургии при ТРД

Методы психохирургии достаточно давно используются при лечении тяжелых депрессий [А.П. Ромоданов, 1982]. Сводные данные Английской коллегии психиатров об эффективности психохирургических методов при лечении ТРД (суммарная выборка 727 пациентов) дают такой расклад эффективности [Royal College of Psychiatrists, 2000]. Так, выраженное улучшение наступало в 63%, умеренное улучшение в 22%, состояние оставалось без изменений — 14, ухудшение наступало в 9%. В другом исследовании [A. Montoya et al, 2002] показана эффективность в 33% при использовании лимбической лейкотомии у больных с ТРД (снижение депрессивной симптоматики до уровня менее 50% по шкале Гамильтона). Длительное наблюдение за больными (в течение 7 лет) показало, что передняя капсулотомия дает 55% улучшений у больных с ТРД [D. Christmas et al, 2011].

Показания к проведению психохирургии [Б.В. Гайдар с соавт., 2002]

1) Длительность течения заболевания не менее 4–5 лет.
2) Исчерпанность опций ПФТ и немедикаментозных методов, включая ЭСТ.
3) Наличие в анамнезе нескольких (не менее 3) госпитализаций больных в различные психиатрические стационары без эффекта.
4) Информированное согласие больного и его родственников.
5) Решение расширенного консилиума о возможности, необходимости и целесообразности применения данной методики.

Основные осложнения и побочные эффекты

1) Психическая спутанность (10%) [P.K. Bridges et al, 1994].
2) Недержание мочи и кала (30%) [E. Tan et al, 1971].
3) Судорожные припадки (до 6%) [F. Schneider et al, 2003].
4) Повышение массы тела (5,6–12,5%) [D. Christma et al, 2004].
5) Изменения личности (четких данных нет) [D. Christmas et al, 2004].
6) Самоубийства (6–15%) [D. Christmas et al, 2004].

КАЗУИСТИЧЕСКИЕ, НО ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРД

В завершение главы об альтернативных методах лечения хотелось бы закончить наше повествование весьма любопытной информацией. Для врачей, многие годы работающих в медицине, давно не секрет, что иногда ключ к решению клинически сложной задачи находится вовсе не там, где мы привыкли его искать. И ситуация с ТРД не является исключением. В связи с этим мы бы хотели привести несколько клинических примеров, наглядно демонстрирующих тот факт, что решение кажущейся неразрешимой ситуации с лечением резистентной депрессии может прийти с весьма неожиданной для клинициста стороны. Мы отдаем себе отчет в том, что приведенные нами в этом разделе данные являются лишь каплей в море с точки зрения количества описанных случаев эффективности и с точки зрения уровня доказательности, по сравнению с более широко известными и исследованными лечебными тактиками по ТРД. Но, с другой стороны, для больного с неизлечимой депрессией любой дополнительный хотя бы потенциально эффективный шаг может оказать жизнеспасающий эффект. Интерес к данной теме возник у нас после любопытного сообщения, согласно которому больной с длительно и безуспешно леченной ТРД дал резкое улучшение в психическом статусе (купирование депрессивной симптоматики) после проведенного сеанса КТ головного мозга [А.И. Нельсон, личное сообщение, 2005]. Возможно, это как-то связано с влиянием низких доз ионизирующего облучения на головной мозг. Проведенный анализ литературы показал, что в практике были зафиксированы схожие случаи эффективности КТ мозга при ТРД.

Есть сообщение случая о 74-летнем пациенте, который в течение 3 лет безуспешно лечился сертралином, кломипрамином, имипрамином и моклобемидом и неоднократно госпитализировался в психиатрический стационар без какого-либо положительного результата [F. Gressier et al, 2011]. Пациент имел спокойный жизненный анамнез относительно предшествующих аффективных расстройств. Обследование пациента показало нормальное содержание гормонов ЩЖ, витамина B_{12}, фолатов и других веществ, дефицит которых способен провоцировать депрессию. Однако проведенное в дальнейшем обследование выявило у пациента двусторонний стеноз сонных артерий (слева на 90% и справа на 40%). Пациенту было выполнено удаление левой сонной артерии, после чего наблюдалось практически полное купирование депрессивной симптоматики.

В другом сообщении рассказывается о безуспешном лечении больного АД в течение 10 месяцев. Когда же после внимательного обследования врачи обнаружили у данного пациента хронический менингит, то проведенное в дальнейшем противоинфекционное лечение привело к практически полному купированию депрессивной симптоматики уже без подключения ПФТ [K.L. Hsueh, P.Y. Lin, 2010].

Есть сообщения о формировании резистентной депрессии после укуса клеща у 31-летнего пациента. Авторы после многочисленных попыток пролечить депрессию АД неожиданно обнаружили у пациента высокие титры антител к стрептококку, после чего назначили пенициллиновые антибиотики и полностью купировали депрессию [K. Bechter et al, 2007].

По наблюдениям некоторых авторов, инфекция, вызванная достаточно новым возбудителем Bartonella, может приводить к выраженной депрессии и, следовательно, к формированию «резистентности к АД». Последующее лечение данной инфекции антибиотиками привело к купированию депрессивной симптоматики [J.L. Schaller et al, 2007]. Также существуют сообщения о положительных результатах попыток пролечить ТРД с помощью ботулотоксина А [E. Finzi, E. Wasserman, 2006].

Есть данные, что структуры черепных нервов могут быть причастны к развитию депрессии (например, ядра Tractus solitarius и голубого пятна) [L.M. Schrader et al, 2011]. Есть предварительные данные, что стимуляция тройничного нерва может приводить к купированию депрессивной симптоматики у больных с ТРД. Также считается, что около 50% пациентов с депрессией имеют болевые синдромы различной этиологии [A. Ehnvall et al, 2009]. Авторы обследовали 189 пациентов с ТРД и провели четкую корреляцию между выраженностью болевого синдрома и резистентностью к АД. Следовательно, адекватное обезболивание у таких пациентов может снизить их резистентность к ПФТ. Другими исследователями найдена связь между гиперхолестеринемией и ТРД [G.I. Papakostas et al, 2003 (b)]. Авторы предполагают, что снижение уровня холестерина у больных с резистентными депрессиями может привести к улучшению терапевтического ответа.

Интересной, на наш взгляд, является попытка пролечить ТРД при помощи вживления в головной мозг клеток Сертоли [J.M. Loftis, 2011]. Эти клетки (они же сустентоциты) располагаются в извитых канальцах семенников млекопитающих и являются частью гемато-тестикулярного барьера вокруг развивающихся мужских гамет. Приводятся данные о том, что клетки Сертоли производят большое количество противовоспалительных ЦИКов, которые, как мы помним, обладают антидепрессивным эффектом. Авторы данной гипотезы предполагают, что клетки Сертоли, выделенные из яичек, могут принести долгожданный терапевтический эффект после многочисленных попыток пролечить ТРД.

ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРД В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ

Практикующим психиатрам уже давно стало понятно, что существуют определенные группы пациентов, у которых имеются те или иные особенности, влияющие на выбор стратегии и тактики лечения. Если не принимать во внимание эти факторы, то не исключено, что у таких больных сформируется «резистентность» к проводимому лечению или проявится его непереносимость. В этой главе нам бы хотелось описать некоторые, наиболее клинически важные и распространенные из таких состояний и соответствующие им нюансы в выборе терапии, которые необходимо учитывать с целью повышения эффективности лечения.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Говорить о проблеме ТРД у детей и подростков достаточно сложно в связи с тем, что число имеющихся по этой проблеме исследований сравнительно невелико, а факты, установленные в их ходе, не всегда убедительны с точки зрения ДМ. Также определенные трудности вносит и сам факт сложности организации РКИ в группах детей и подростков. И все-таки проблема ТРД существует и в данной возрастной группе.

Статистика и особенности течения депрессивных расстройств в педиатрической практике

Известно, что депрессия у детей (6–12 лет) и у подростков (13–18 лет) встречается с частотой 2–8%. Наиболее часто и наиболее выраженно депрессия в этой возрастной группе проявляется в период полового созревания у подростков. Для течения депрессий в этом возрасте характерно постепенное начало и выраженная раздражительность [P. Hazell, 2009]. Этими же авторами показано, что 40% детей и подростков с депрессией в изученной ими выборке имели рецидивы (повторные депрессивные эпизоды), а 30% пациентов этой возрастной группы проявляли суицидальную активность. Другие же авторы [Н. Н. Иванец с соавт., 2006] считают, что БАР или РДР в раннем детском возрасте не возникает, и что отчетливые аффективные нарушения можно наблюдать у детей только после 12–14 лет. Считается, что депрессии в педиатрической практике могут проявляться неклассическим образом и протекать без выраженной тоски, подавленности и прочих типичных симптомов и чаще всего проявляются соматовегетативными расстройствами, нарушениями сна, аппетита, запорами, ухудшением успеваемости ребенка, снижением энергии, активности, вялостью, апатией, нередко воспринимаемыми родителями и воспитателями как «лень». У подростков суицидальные тенденции при депрессии могут быть маскированными и носить характер осознанного или неосознаваемого опасного поведения (гонки на мотоцикле, склонность провоцировать драки и др.). Есть данные, что у подростков чаще, чем у

взрослых, наблюдается течение заболевания с быстрой сменой аффективных фаз [Н.Н. Иванец с соавт., 2006]. Другие авторы приводят данные, что у детей депрессии существенно короче, чем у взрослых — средняя продолжительность депрессивных состояний у детей составляет всего 8–10 недель (при этом симптоматика часто нарастает волнообразно), причем аффективные расстройства у подростков старше 12 лет по клиническим проявлениям могут мало отличаться от проявлений у взрослых [И.И. Сергеев, 2009]. Считается, что большинство депрессий в подростковом возрасте, хоть и имеют серьезные проявления и повышенную суицидальную опасность по сравнению с депрессиями у взрослых, но купируются спонтанно и хорошо поддаются медикаментозной коррекции [D.A. Brent, B. Birmaher, 2006]. Однако часть детей и подростков не реагируют на терапевтические вмешательства. Так, по некоторым данным, около 40% депрессий в подростковом возрасте не поддаются лечению [C.C. Lewis et al, 2009].

Особенности диагностического обследования в педиатрической практике

Перед тем как приступить к лечению депрессивных расстройств в педиатрической практике, необходимо провести минимальный набор лабораторных исследований, а именно:

1) ОАК.
2) ОАМ.
3) БАК.
4) Антропометрические показатели (вес, рост, ЧСС, АД).
5) Тест на беременность у девушек-подростков (при необходимости).
6) Скрининговое обследование на употребление ПАВ (при необходимости).
7) Уровень свинца в крови у детей с гиперактивностью.

Если же предполагается назначение ***именно*** ТЦА у детей и подростков:

1) Скрининг на тиреоидную функцию (ТТГ, свободный T_4).
2) ЭКГ.
3) ЭЭГ (если имеют место быть припадки).
4) Если предполагается назначать детям ***именно*** литий:
5) БАК+кальций.
6) Исследование тиреоидных функций (ТТГ, свободный T_4).
7) ЭКГ.

Особенности назначения АД в педиатрической практике, исходя из анатомо-физиологических особенностей

При назначении ПФТ у детей важно исходить из двух основных позиций [В.И. Мамцева, 2003]:

1) Знание спектра психотропной активности препаратов с учетом особенностей их психотропного, нейротропного и соматотропного эффектов.

2) Соотношение этих данных с целостной картиной состояния больного и с качественной характеристикой психопатологических нарушений.

Чтобы понять особенности лечения депрессий в столь юном возрасте, остановимся на нескольких ключевых с педиатрической точки зрения моментах [К.С. Робсон, 1999]:

1) Необходимо учитывать особенности возрастного созревания. Нужно помнить, что дети отличаются от взрослых по своим фармакокинетическим возможностям.
2) Жировая масса и белковая ткань у детей по объему меньше по сравнению со взрослыми, поэтому биологический эффект ПФТ проявляется у детей в более высоких дозах препаратов.
3) В детском возрасте имеются особенности в ЦНС. Развитие нейротрансмиттеров происходит неравномерно (например, ДА созревает раньше 5-НТ).
4) Многие АД, используемые у взрослых, не могут быть применены у детей, в связи с особенностями показателей развития ЦНС ребенка [C. Mehler-Wex et al, 2009].

Общие принципы лечения ТРД у детей и подростков

Общие принципы лечения ТРД у детей и подростков не отличаются от таковых у взрослых. Зачастую в этой группе используются те же стратегии, а именно: оптимизация дозировок АД, присоединение ПТ, переход на другой АД того же или другого класса. Учитывая весьма небольшой спектр АД, официально разрешенных к применению в педиатрии, при выборе лечебной тактики акцент нужно сделать на немедикаментозных методах лечения. Ведущими здесь являются ПТ и ЭСТ. У детей и подростков с ТРД требуется назначение АД в максимально переносимой дозе (не превышающей максимально разрешенную для этого возраста) в течение достаточного времени (не менее 8 недель). Как правило, при неэффективности назначенного лечения (обычно препаратами из группы СИОЗС), рекомендуется переключение на другой препарат этой группы и добавление ПТ (например, КПТ) [D. Brent et al, 2008; P. Wilkinson, 2009]. Стратегии оптимизации дозировок и потенцирования часто используются, когда пациенты имеют частичный ответ на текущую терапию, а переключение на другой препарат обычно используется при полной неэффективности одного препарата или плохой его переносимости, но, к сожалению, нет достаточного числа исследований, которые достоверно подтверждали бы выбор той или иной стратегии в детской практике. Общая стратегия лечения ТРД у детей и подростков указана нами в алгоритме 6.1.

1 этап
Замена АД на другой АД этого же класса (при использовании СИОЗС), с добавлением КПТ

↓ **Частичный эффект?**

Потенциирование литием, трийодтиронином, тироксином, ламотриджином

↓ **Отсутствие эффекта?**

2 этап
Замена препарата на препарат другой группы (ТЦА), предпочтительно парентеральное применение

↓ **Частичный эффект?**

Потенциирование литием, трийодтиронином, тироксином, ламотриджином, ИМАО

↓ **Отсутствие эффекта?**

3 этап
ЭСТ или
ТМС

↓ **Отсутствие эффекта?**

4 этап
Комбинирование нескольких средств в максимально переносимых дозах, использование препаратов off-label, использование «непсихофармакологических» методов (креатин)

Алгоритм 6.1. Общая стратегия лечения ТРД у детей и подростков

Помимо этого, хотелось бы обратить внимание читателя на некоторые особенности при лечении ТРД у подростков.

1) Необходимо уделять особое внимание суицидальному поведению пациентов. Ранее считалось, что некоторые АД способны сами провоцировать или усиливать суицидальные тенденции именно в данной возрастной группе, однако новые данные свидетельствуют, скорее, о том, что АД у детей и подростков не провоцируют непосредственно суицидальные тенденции, а всего лишь не оказывают эффекта или оказывают недостаточный эффект в отношении суицидальных мыслей и тенденций, несмотря на уменьшение депрессии (в отличие от взрослых и пожилых, где уменьшение депрессии коррелирует с уменьшением суицидальности) [R.D. Gibbons et al, 2012]. С другой стороны, сама по себе ТРД может являться предиктором как суицидального поведения, так и аутоагрессии [J.R. Asarnow et al, 2011].
2) Необходимо учитывать коморбидную патологию (СДВГ, ОКР, химические и нехимические зависимости), которая может являться факто-

ром, осложняющим течение ТРД у подростков [B.I. Goldstein et al, 2009]. Кроме того, у подростков с сопутствующей сексуальной зависимостью, ТРД имеет значимую коморбидность с СДВГ [G.J. Emslie et al, 1999; J.D. Hamilton, J. Bridge, 1999].

3) Для детей и подростков наиболее актуально стоит проблема минимизации когнитивных побочных эффектов, в связи с важностью в этой возрастной группе вопроса об академической успеваемости. Об этом стоит помнить при назначении этому контингенту ПФТ (делать акцент на использовании СИОЗС и СИОЗСН и, напротив, не увлекаться ТЦА и АП), а также при назначении сеансов ЭСТ.
4) При лечении депрессивных расстройств в педиатрической практике важно помнить о развитии нежелательных эндокринных побочных эффектов (особенно в период интенсивного пубертатного становления). Доказано, что прием СИОЗС может вызывать ожирение и СД 2 типа у детей и подростков [J.M. Jerrell, 2010].

Особенности лечения ТРД у детей и подростков с позиций ДМ

По сути, в настоящее время имеется лишь одно достаточно крупное исследование, соответствующее принципам ДМ по лечению ТРД у детей и подростков — TORDIA (данное исследование прицельно занималось резистентностью к СИОЗС) [D. Brent et al, 2009]. Если говорить о ПФТ, то некоторые препараты могут использоваться для лечения ТРД у детей и подростков off-label, так как у них нет показаний, утвержденных FDA, для лечения именно ТРД (а не депрессий вообще) и/или для лечения депрессий именно у детей и подростков, но в то же время в отдельных публикациях указывается на эффект, который может отмечаться при лечении ТРД и/или при лечении депрессий у детей и подростков. Также у детей и подростков несколько выше, чем у взрослых, ответ на плацебо-терапию, что может затруднить оценку результатов, полученных в плацебо-контролируемых исследованиях. Так, например, в некоторых исследованиях на детях и подростках не было показано статистически значимой разницы между ТЦА и плацебо [S. Thurber et al, 1995; B. Birmaher et al, 1996], либо же эта разница была минимальной [S.H. Preskorn et al, 1987]. Также необходимо учитывать, что у детей и подростков метаболизм препаратов, как правило, ускорен. В том числе это касается и СИОЗС, что проявляется более коротким периодом полужизни пароксетина, сертралина и циталопрама у них [R.L. Findling et al, 1999; D.A. Axelson et al, 2000]. Исследования потенцирования действия ТЦА литием и ИМАО у детей и подростков показали противоречивые результаты [N.D. Ryan et al, 1988 (b); N.D. Ryan et al, 1988 (a)]. При данной стратегии отмечалось улучшение, но оно было в целом менее выраженным, чем у взрослых пациентов [M. Strober et al, 1992]. Авторы другого исследования также подтверждают возможность и целесообразность комбинации ТЦА с литием и ИМАО в данной возрастной группе [E.B. Weller, R.A. Weller, 2000]. Использование лития для лечения подростков имеет свои ограничения, так как побочные эффекты в виде повышения веса и появления угревой сыпи являются частой причиной отказа

подростков от терапии литием [M. Fava et al, 1994; C.L. Katona et al, 1995; M. Bauer, S. Dopfmer, 1999]. Также играет значимую роль и путь введения препарата. Так, например, при парентеральном введении ТЦА эффект именно у детей и подростков достигается быстрее и выражен сильнее. В частности, продемонстрирован эффект в/в введения кломипрамина при ТРД по сравнению с плацебо [M. Strober et al, 1992], в то время как пероральное введение, согласно другим исследованиям, статистически значимо не отличалось от плацебо. Вероятно, это связано с особенностями фармакокинетики ТЦА в подростковом возрасте, с ускоренным метаболизмом препаратов в печени и трудностью достижения терапевтических концентраций при пероральном приеме («эффект первого прохождения через печень»). Показано, что в случае «пульс-терапии» кломипрамином (200 мг в/в) у пациентов подросткового возраста (средний возраст 16 лет) уже на 6 день отмечалась достоверная разница с плацебо [F.R. Sallee et al, 1997].

В других исследованиях показан определенный эффект венлафаксина у подростков (но не у детей) [G.J. Emslie et al, 2004], особенно при коморбидной тревоге [R.L. Rudolph et al, 1998; A.J. Gelenberg et al, 2000; J.E. Kelsey, 1999]. Интересно, что эффект венлафаксина у подростков в этом исследовании был дозозависимым, и авторы рекомендуют применять у подростков сравнительно высокие дозы 150–300 мг, но не 75 мг [J.E. Kelsey, 1999]. Однако некоторые другие исследования показывают, что терапевтическая эффективность венлафаксина в данной возрастной группе не отличается от эффективности СИОЗС, но венлафаксин хуже переносится подростками [D. Brent et al, 2008] и, по некоторым данным, может усиливать или провоцировать суицидальное поведение [M.M. Weissman, 2009], что, впрочем, отрицается другим исследованием [R.D. Gibbons et al, 2012]. Также была показана терапевтическая эффективность необратимого ИМАО фенелзина при тяжелых ТРД, сопровождающихся бредовой симптоматикой, у подростков [M. Strober et al, 1998].

Если суммировать все известные данные по применению АД в педиатрической практике, получаются следующие результаты [D.B. Bylund, A.L. Reed, 2007]:

1) *Флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам* не показали эффективности у детей и подростков.
2) *Пароксетин* и *сертралин* также не показали эффективности у этого контингента.
3) Применение *ТЦА* не рекомендуется из-за высокой токсичности препаратов этой группы, их узкого терапевтического диапазона, склонности давать когнитивные побочные эффекты из-за холинолитического действия (что нежелательно в период активной учебы), склонности давать прибавку массы тела и метаболические побочные эффекты, особенно на фоне эндокринной неустойчивости пубертатного возраста, выраженного влияния на вегетатику, что также особенно нежелательно при частой у подростков вегетативной неустойчивости.

4) Ранее считалось, что прием *СИОЗС* или *венлафаксина* провоцирует или усиливает суицидальные мысли и тенденции у подростков. В настоящее время имеются основания полагать, что это не так, и что АД всего лишь не устраняют в этой возрастной группе суицидальность, даже несмотря на возможное уменьшение депрессии (в отличие от взрослых, где эти параметры тесно коррелируют).
5) Нет серьезных исследований, доказывающих эффективность *моклобемида, зверобоя* и *омега-3 ПНЖК* у детей и подростков.
6) *Флуоксетин* — по существу единственный СИОЗС, который положительно зарекомендовал себя при лечении депрессии у детей и подростков по сравнению с плацебо.

Также находят свое место в потенцировании АД при ТРД у детей и подростков различные ААП [M.E. Thase, 2002] и ПЭП. Наиболее изученным препаратом из группы ААП в этой возрастной группе является *кветиапин*, который у подростков рекомендуется использовать в невысоких дозах, в среднем около 200 мг. При этом до 70% пациентов данной возрастной группы имеют полный или частичный ответ на терапию [S. Pathak et al, 2005]. Из ПЭП отдельного внимания заслуживает применение *ламотриджина* [M. Thase, 2004].

В некоторых случаях возможным представляется потенцирование с помощью нефармакологических методов, например приема *креатина*. Так, в исследовании ТРД у девушек-подростков креатин в дозе 4 г в сутки в течение 8 недель показал свою эффективность в сочетании с ПФТ [D.G. Kondo et al, 2011].

Одним из наиболее эффективных и безопасных и имеющих хорошую доказательную базу методов лечения ТРД у детей и подростков является *ЭСТ*. Многие исследователи независимо описывают эффект ЭСТ у детей и подростков, подчеркивая безопасность метода [M.C. van Niel et al, 2007; J.N. Hegeman et al, 2008; N. Ghaziuddin et al, 2011], причем ЭСТ в данной возрастной группе может использоваться далее в поддерживающем режиме [N. Ghaziuddin et al, 2011]. Эффективность же ЭСТ у детей и подростков не уступает таковой у взрослых [J.M. Hegeman et al, 2008]. Кроме того, подчеркивается, что в случае эффективности метода у конкретного пациента, при возникновении рецидивов в дальнейшем также целесообразно использовать именно ЭСТ [J.M. Hegeman et al, 2008]. Из других биологических методов заслуживают внимания *ТМС* и *СБН*. ТМС также может быть одним из возможных методов лечения депрессии у подростков, как было показано в двойном слепом контролируемом исследовании, при котором было проведено 12 сеансов ТМС по 20 минут [Y. Bloch et al, 2008]. В другом исследовании подтверждается эффективность и безопасность терапии ТРД у подростков с помощью ТМС в режиме 5 дней в неделю в течение 6–8 недель. Причем полученный эффект (статистически достоверный по сравнению с плацебо-ТМС) сохранялся даже через 6 месяцев после ТМС [C.A. Wall et al, 2011]. В последние годы появились работы, показывающие возможность использования СБН у подростков с ТРД [Z.L. Yu et al, 2008]. По применению СБН при лечении

ТРД у детей и подростков информации пока недостаточно, однако встречаются упоминания, указывающие на возможность применения этого метода [Z. Yu et al, 2008; Martinez et al, 2005].

Показано, что *КПТ* и *МПТ* имеют максимальный терапевтический эффект среди других методов ПТ у детей и подростков [C. Mehler-Wex, M. Kölch, 2008], хотя ПТ не показала способности предотвращать рецидивы [P. Hazell, 2009].

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ У БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Считается, что депрессия в период беременности развивается с частотой от 14 до 23% [K.A. Yonkers et al, 2009], частота же депрессии в послеродовом периоде находится примерно в диапазоне 10–22% [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010]. Терапия депрессивных расстройств в период беременности и после родов у женщин является сложной задачей, особенно в случае применения ПФТ. Во-первых, решение о том, использовать или не использовать ПФТ во время беременности и/или кормления грудью — не только сложное клиническое решение, но оно также несет с собой определенные этические и медико-юридические последствия. Во-вторых, считается, что у данного контингента пациенток необходимо отдавать предпочтение не ПФТ, а другим методам антидепрессивного воздействия, например ЭСТ, ТМС или ПТ. В-третьих, как показывает практика, сами беременные и кормящие пациентки и их родственники в подобных случаях склонны к менее агрессивному, более щадящему применению психотропных средств, менее склонны к применению стратегий потенцирования и комбинирования, более готовы мириться с определенными остаточными симптомами депрессии, не ставя перед собой цель полного устранения всех симптомов заболевания до родоразрешения или окончания кормления грудью.

Литературные сообщения о ТРД в период беременности и кормления грудью являются очень редкими, поэтому процент женщин, резистентных к терапии именно в эти периоды жизни, остается неизвестным.

ПФТ во время беременности

Если же врачи все-таки пришли к решению использовать в лечении беременной с ТРД именно ПФТ, то основной целью лечения в этот период является минимизация риска воздействия психотропных препаратов на состояние и развитие плода и новорожденного, с одновременным максимальным сохранением психического здоровья матери.

Физиологические изменения при беременности, которые могут влиять на результаты ПФТ [J. D. Amsterdam et al, 2001]

Известно, что физиологические изменения, которые происходят во время беременности, влияют на метаболизм психотропных препаратов в организме,

и это может осложнять фармакологическое лечение депрессии у беременной. Например:

1) Задержка опорожнения желудка приводит к увеличению продолжительности воздействия кислой среды и ферментов и к возможному разрушению некоторых лекарств, нестойких в кислой среде, а также может замедлять всасывание лекарств и достижение их пиковых концентраций в крови.
2) Снижение моторики ЖКТ потенциально может усиливать степень всасывания лекарств в тонком кишечнике, т.е. биодоступность лекарственных веществ.
3) Увеличение общего объема распределения (повышение содержания жиров в организме, объема плазмы и общей массы воды в организме беременной женщины) приводит к снижению концентрации препарата в плазме крови.
4) Снижение связывания с белками крови приводит к увеличению концентрации свободного препарата в крови и усилению его фармакологического эффекта [S.M. Wood, F.E. Hytten, 1981]. Для беременных характерно также ускорение печеночного метаболизма лекарств, что приводит к более быстрой элиминации лекарственных веществ, к повышению их клиренса и укорочению $T_{1/2}$.
5) Гормональные и нервно-психические сдвиги в организме беременной значительно повышают чувствительность ее ЦНС к седативному и когнитивному побочному действию лекарств. Известно, что сама по себе беременность нередко сопровождается повышенной сонливостью, снижением психической активности, интеллектуальной продуктивности и др. в результате воздействия повышенных концентраций аллопрегненолона (нейростероида, являющегося одним из метаболитов прогестерона, активно вырабатываемого желтым телом яичников беременной и плацентой плода на протяжении всей беременности, и работающего как агонист ГАМК в ЦНС). Психотропные препараты могут усиливать это состояние.
6) Например, в одном из исследований [K.L. Wisner et al, 1993] было продемонстрировано, что для получения необходимых для достижения терапевтического эффекта сывороточных концентраций ТЦА у беременных, доза ТЦА для матери должна быть увеличена, в среднем, в 1,6 раза по сравнению со стандартной дозировкой. Также показано, что токсическое влияние ПФТ на плод зависит не от дозы препарата, которую принимает беременная женщина, а от концентрации препарата в сыворотке крови [Z.N. Stowe et al, 1997].

Поговорим об особенностях назначения психотропных препаратов в данный период.

Влияние некоторых психотропных препаратов на плод и новорожденных [A. Einarson 2008, с сокращениями]

Таблица 6.1

АД и беременность

Авторы	***Исследования***
[A. Einarson et al, 2003]	Тразодон: n=150. Повышения риска врожденных дефектов нет
[A. Einarson et al, 2008]	Пароксетин: n = 1170. Повышения риска врожденных сердечно - сосудистых пороков нет
[I. Nulman et al, 1997; 2002]	ТЦА/СИОЗС: Нет различий в развитии новорожденных и плода во время всего периода беременности между группами принимающими или не принимающими данные АД
[J.A. Cole et al, 2007]	Бупропион: n=1213. Повышения риска врожденных дефектов нет
[L.L. Altshuler et al, 1996]	ТЦА: 3 проспективных и 10 ретроспективных исследований (n<700 случаев). Повышения риска врожденных дефектов нет
[M.E. Hemels et al, 2005]	Новые АД: Мета-анализ — имеется небольшой риск повышения частоты самопроизвольных абортов
[R. Lennestal, B. Kallen, 2007]	Венлафаксин: n=732. Повышения риска врожденных дефектов нет
[R. Lennestal, B. Kallen, 2007]	Сочетание АД различных групп: значительно повышается риск преждевременных родов
[S. Alwan et al, 2007]	СИОЗС: Национальное Исследование по профилактике врожденных дефектов. Повышения риска врожденных дефектов нет
[T.R. Einarson, A. Einarson, 2005]	Новые АД: мета -анализ. Повышения риска врожденных дефектов нет

Таблица 6.2

АП и беременность

Авторы	***Исследования***
[D. Slone et al, 1977]	Типичные АП: n=1309. Нет различий в показателях частоты врожденных пороков развития, перинатальной смертности и прибавке веса по сравнению с группами пациенток, не получавших типичные АП
[D. Yaeger et al, 2006]	ААП: Клозапин n=74, Оланзапин n= 69, Кветиапин n=3, Рисперидон n=12. Повышения риска врожденных дефектов нет
[K. McKenna et al, 2005]	ААП: Оланзапин n=242, Клозапин n=523, Кветиапин n=446, Рисперидон n=250. Проспективное сравнительное исследование. Повышения риска врожденных пороков нет. Небольшой риск сниженной массы тела при рождении
[M. Reis, B. Kallen, 2008]	Типичные и ААП: n=570, повышение риска развития «больших» пороков

Таблица 6.3

ПЭП и беременность

Авторы	***Исследования***
[G. Montouris, 2003]	Габапентин: Анализ исхода 39 случаев не показал ни одного случая развития врожденных пороков
[I. Nulman et al, 1997]	Фенитоин: Развитие фетального фенитоинового синдрома. Повышение риска развития врожденных пороков (примерно на 10%)
[I. Nulman et al, 1999]	Карбамазепин: Повышение риска развития дефектов нервной трубки до 1%
[L.B. Holmes et al, 2008]	Ламотриджин: Имеется сообщение только об одном случае, где возможна связь врожденных пороков с приемом препарата
[M.S. Yerby, 2003]	Топирамат: из 112 клинических случаев сообщается о 3, при которых были зафиксированы врожденные пороки развития, возможно, связанные с приемом данного препарата
[P. Genton et al, 2006]	Вальпроевая кислота: Повышение риска рождения ребенка с задержкой интеллектуального развития или низким IQ

Таблица 6.4

Разные психотропные препараты и беременность

Авторы	***Исследования***
[S.J. Jacobson et al, 1992]	Литий: из 150 женщин, применявших препарат во время беременности, был зафиксирован один случай аномалии Эпштейна
[L.S. Cohen et al, 1994]	Литий: обзор, отследивший 30 новорожденных, чьи матери во время беременности получали данный препарат, выявил неблагоприятные эффекты в раннем постнатальном периоде, которые со временем полностью купировались
[B.N. Wikner et al, 2007]	Бензодиазепины: n=1944. Повышение риска преждевременных родов и низкой массы тела при рождении. Нет повышения риска для «больших» врожденных пороков
[O. Diav-Citrin et al, 2000]	Зопиклон: на 70 случаев — зафиксирован 1 случай развития врожденного порока

Беременность и АД

Две самые большие проблемы, с которыми связан прием АД во время беременности — это повышение риска самопроизвольных абортов и возможное возникновение уродств у плода [N. Kulin et al, 1999]. Поговорим о влиянии каждой группы АД на беременную женщину и ее будущего ребенка.

Беременность и ТЦА

Большинство исследований не выявили связи между приемом ТЦА во время беременности и развитием врожденных пороков у новорожденных [L. Altshuler et al, 1996; G. Simon et al, 2002]. Хотя, как упоминалось ранее [K.L. Wisner et al, 1993], дозы АД из группы ТЦА должны быть выше у беременных, чем в общей популяции. С другой стороны, ТЦА могут усугублять у беременных и без того нередко имеющиеся при этом состоянии запоры и ортостатическую гипотензию [J.L. Payne, S. Meltzer-Brody, 2009]. Кроме того, внутриутробное воздействие ТЦА может быть связано с повышением частоты перинатальных осложнений у ребенка, таких, как нервозность, плаксивость, раздражительность, развитие судорог [B. Kallen, 2004]. Возможно, что подобным образом протекает у новорожденных синдром отмены ТЦА.

Беременность и СИОЗС

Наиболее популярная группа АД при лечении депрессий у беременных. Большинство мета-анализов не выявили увеличения частоты ВПС на фоне СИОЗС [H. Malm et al, 2005; B.A. Källén, P. Otterblad Olausson, 2007], то есть считается, что данная группа не обладает тератогенным риском. Есть мнение, что наиболее безопасными для беременных с точки зрения тератогенности

АД из группы СИОЗС являются флуоксетин и сертралин, а наиболее тератогенным среди СИОЗС считается пароксетин [J.L. Payne, S. Meltzer-Brody, 2009]. Данные о влиянии СИОЗС на снижение массы тела новорожденных при рождении противоречивы [K.A. Yonkers et al, 2009]. Есть сообщения о развитии синдрома отмены СИОЗС у новорожденных после приема матерью в конце третьего триместра беременности флуоксетина, сертралина и пароксетина [S. Misri et al, 2000]. В первые дни после рождения у новорожденных, матери которых получали СИОЗС в третьем триместре беременности, возможно развитие таких симптомов, как тахипноэ, нестабильность температуры тела, гипогликемия, судороги [A. Costei et al, 2002].

Беременность и ИМАО

По мнению некоторых авторов, ИМАО (особенно неселективные) во время беременности являются относительно противопоказанными, в связи с возможными диетическими ограничениями [K.L. Wisner, J.M. Perel, 1988].

Беременность и атипичные АД

Такие представители этой группы, как миртазапин и бупропион, не показали тератогенного действия на плод [K.A. Yonkers et al, 2009].

Беременность и АД: заключение

Можно сделать вывод, что если при лечении беременной с ТРД врач все-таки остановил свой выбор на АД, то предпочтение стоит отдать группе СИОЗС, так как они гораздо менее токсичны, чем ТЦА, меньше проникают через плаценту, обладают меньшей липофильностью и минимальной тератогенностью, меньшим седативным действием и меньшей поведенческой токсичностью, не склонны усугублять нередко имеющиеся при беременности запоры и ортостатическую гипотензию.

Беременность и НТ

Беременность и литий

Риск тератогенного действия лития при беременности, по данным мета-анализа, составляет 0,05%, что в 10–20 раз выше риска для общей популяции [L.S. Cohen et al, 1994]. В первом триместре беременности литий может приводить к возникновению пороков развития и уродств у плода (например, ВПС учащались у плодов, подвергавшихся воздействию лития в первом триместре беременности матери) [K. Tandberg, 1983].

Беременность и карбамазепин

Есть данные о том, что применение карбамазепина у беременных, страдающих эпилепсией, увеличивает риск развития ВПР (возникновения spina bifida, черепно-лицевых аномалий, микроцефалии и задержки роста) [J.D. Amsterdam et al, 2001].

Беременность и АЛ

АЛ являются одними из наиболее часто используемых препаратов для лечения тревожных расстройств, связанных с депрессией.

Есть работы, демонстрирующие токсичность препаратов этой группы для плода в период беременности. Прием АЛ может привести к задержке роста и развития и психомоторной заторможенности ребенка [L. Laegreid et al, 1987]. Некоторые авторы [A. Buist et al, 1990], однако, делают вывод, что беременность не является противопоказанием к назначению АЛ в относительно низких дозах.

Лактация и ПФТ

Сохранение лактации важно для здоровья ребенка, которому так необходимы материнские антитела, поэтому ЭСТ, ТМС и ПТ имеют больший приоритет. К сожалению, почти все психотропные препараты проникают в грудное молоко и могут оказать негативное действие на новорожденного, которое наиболее часто проявляется в снижении аппетита и сонливости [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010]. Не будем забывать, что у новорожденных снижена активность некоторых ферментов метаболических печеночных систем, что обуславливает замедленную элиминацию некоторых химических веществ. Процессы глюкуронизации и окисления у новорожденных еще незрелы, и активность этих систем составляет лишь 20% от активности у взрослых [H.C. Atkinson et al, 1988].

Если говорить об АД, то большинство СИОЗС и СИОЗСН попадают в грудное молоко в весьма небольшом количестве и поэтому считаются относительно безопасными препаратами при лечении депрессии в послеродовый период [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010]. Поэтому кормление грудью при назначении СИОЗС не противопоказано. Использование же ТЦА при грудном вскармливании положительно рассматривается только некоторыми авторами [K.L. Wisner et al, 1996] (АД этой группы в силу высокой липофильности легко попадают в грудное молоко). Тем не менее, не было сообщений о побочных эффектах у кормящих матерей при применении таких трициклико в, как нортрипилин, имипрамин, дезипрамин и кломипрамин [M.A. Becker et al, 2009]. Некоторые авторы рекомендуют избегать назначения именно доксепина при кормлении грудью, в связи с возможным развитием седации, нарушениями дыхания и вялостью сосания у грудных детей [M.A. Becker et al, 2009]. Применение миртазапина при кормлении грудью считается достаточно безопасным [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010]. Есть данные, что грудное молоко содержит 30-50% от исходной концентрации лития у матери, к тому же грудные дети более чувствительны к этому НТ, нежели взрослые [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010]. В связи с этим имеются рекомендации использовать литий у кормящих матерей с крайней осторожностью, при отсутствии других вариантов и с обязательным наблюдением ребенка у педиатра и параллельным контролем концентрации лития и гормонов ЩЖ в крови ребенка [M. Snellen et al, 2007].

Кормление грудью во время приема вальпроатов и карбамазепина считается безопасным [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010], чего нельзя сказать о габапентине, который противопоказан при кормлении грудью [K. Sivertz,

X. Kostaras, 2005]. Существует недостаточно данных о безопасности применения АЛ во время беременности [B.M. Tripathi, P. Majumder, 2010].

ЭСТ. Давно известно, что применение ЭСТ у кормящих матерей сводит риск осложнений к минимуму, как для матери, так и для ребенка, по сравнению с ПФТ [H.S. Yang et al, 2011]. Например, большой мета-анализ, отследивший проведение ЭСТ у беременных и кормящих матерей в период с 1941 по 2007 годы, вынес вердикт о большой терапевтической эффективности и безопасности данного метода [E.L. Anderson, I.M. Reti, 2009]. Но этими же авторами описаны осложнения, которые могут развиться по ходу проведения ЭСТ именно у беременных, например маточное кровотечение, преждевременные роды, боли в животе, аборты и даже смерть плода на поздних сроках.

ПТ. Считается, что ПТ должна рассматриваться как метод выбора у беременных пациенток в случаях легкой или умеренной депрессии. При этом делается акцент на индивидуальную или групповую ПТ вместо ПФТ [K.A. Yonkers et al, 2009]. По мнению этих же авторов, ПТ должна рассматриваться как ведущий метод у пациенток с высоким риском рецидива, при сочетании депрессии с тревожным или паническим расстройством, а также при наличии сопутствующих соматических заболеваний. Показано, что максимальный терапевтический эффект среди всех методик ПТ у беременных достигается при использовании КПТ и МПТ [M. Spinelli, J. Endicott, 2003].

Нельзя забывать, что ЭСТ, ТМС и ПТ, имея преимущества над ПФТ в период беременности и лактации и доказанную высокую эффективность, тем не менее не являются единственными немедикаментозными методиками для борьбы с депрессивными нарушениями. При лечении беременных и кормящих могут также широко использоваться и другие нелекарственные методики, например, СТ, иглоукалывание, физические упражнения, массаж, йога, медитация и др.

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Распространенность депрессии у людей старше 65 лет составляет 8–17%, при этом доля БДР равна 1–3% [A.J. Mitchell, H. Subramaniam, 2005]. В этом возрастном контингенте выделяют группу пожилого возраста (65–75 лет) и старческого возраста (после 75 лет). Затяжной характер депрессивных состояний второй половины жизни обусловлен возрастными изменениями. С особой частотой в пожилом возрасте выступают атипичные депрессивные состояния, которые по своему патогенезу и симптоматике не могут быть отнесены ни к реактивным, ни к эндогенным депрессиям [В.Я. Семке, С.С. Одарченко, 2005]. Клиническими особенностями депрессий позднего возраста является преобладание тоскливо-тревожного аффекта, зачастую с проявлениями тревожной ажитации и стереотипизацией жалоб [В.Н. Краснов, 2011], с выраженными соматовегетативными нарушениями (запоры, кардиалгии и др.), нередко с ипохондрическими проявлениями вплоть до ипохондрического бреда или синдрома Котара, сенестопатиями. Нередко у пожилых с депресси-

ей наблюдается выраженное снижение аппетита и исхудание вплоть до кахексии (достаточно редкое у молодых депрессивных больных явление), выраженная вялость, апатия, снижение психической активности вплоть до уровня ступора или субступора. Весьма частым симптомом в этой возрастной группе являются расстройства сна, причем не только ранние утренние пробуждения, но и нарушения засыпания и интрасомнические расстройства. Также стоит обращать внимание на нередкое наличие когнитивных нарушений и недиагностированной БП в этой возрастной группе. Эти состояния могут имитировать депрессию. В связи с этим необходимым в данной возрастной группе является четкое дифференцирование когнитивных, двигательных и депрессивных симптомов.

Основные моменты, на которые стоит обратить внимание при подборе адекватной дозы психотропных препаратов у пожилых, таковы:

1) У пожилых чаще встречаются соматические заболевания, сопровождающие депрессию и отягощающие ее течение: ОИМ, гипертония, СД и т.д.
2) Пожилые больные нередко принимают большое количество различных лекарственных препаратов. Некоторые из них сами по себе способны вызывать депрессию или могут снизить эффективность ее лечения. Например, таковы кортикостероиды, ß-блокаторы, некоторые другие гипотензивные средства.
3) По мере старения в головном мозге происходит возрастное физиологическое снижение содержания нейротрансмиттеров 5-НТ, ДА и НА и постепенная гибель части моноаминергических нейронов (в особенности дофаминергических), с чем и связывают нередкое развитие депрессии в пожилом возрасте.
4) Пожилые пациенты более подвержены побочным эффектам ПФТ и хуже переносят психотропные препараты, в силу сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и когнитивной дисфункции [H. Moskowitz, M. Burns,1986].
5) У пожилых пациентов замедлен печеночный метаболизм многих лекарств, вследствие чего они развивают более высокие их концентрации в крови. Это может приводить к усилению побочных эффектов применяемых препаратов и повышению их токсичности, к необходимости более осторожного титрования доз и выбора меньшей конечной дозы.
6) Почечная экскреция лекарств с возрастом также снижается, что приводит к более медленной элиминации ряда препаратов, повышению их концентрации, удлинению $T_{1/2}$ и усилению побочного действия, повышению токсичности.
7) Нередко наблюдаемое истощение, снижение массы «худого» тела, понижение концентрации белка в крови и соответственно понижение связывания препаратов с белками крови приводит к повышению свободной фракции лекарственных препаратов и усилению их действия.

8) Замедление пассажа препаратов по ЖКТ, атонические запоры могут повышать биодоступность ряда препаратов.
9) Замедление опорожнения желудка и снижение кислотности его секрета в пожилом возрасте могут замедлять всасывание препаратов и достижение их пиковых концентраций в крови. Нередко это, в сочетании с нарушениями памяти в пожилом возрасте, приводит к опасной передозировке снотворных и АЛ: не получив в ожидаемые сроки нужного снотворного эффекта либо не помня, принял лекарство или нет, больной принимает еще и еще таблетку.

Выбор препарата у пожилых пациентов

Известно, что в геронтологической группе пациентов, даже при минимальной выраженности сопутствующей патологии, механизмы «физиологии старения» существенно влияют на метаболизм АД. Здесь имеют значение процессы физиологического снижения функции печени (у пожилых больных печень меньше синтезирует белка, и свободная фракция психотропных препаратов, не связанных с белком, повышается, кроме того, замедляется их печеночный метаболизм), а также почек (снижение клубочковой фильтрации и канальцевой секреции). Это существенным образом влияет на фармакокинетику и фармакодинамику психотропных препаратов. Поэтому среднесуточные дозировки АД у пожилых должны быть ниже, чем у более молодых больных с депрессивными расстройствами [H.F. Chiu, 1997]. Это связано также и с тем, что пожилые пациенты в среднем хуже переносят терапевтически эффективную концентрацию АД и более чувствительны к их седативному, холинолитическому, гипотензивному и другим побочным эффектам, что требует снижения среднесуточной дозы.

Алгоритм подбора дозы АД в этой группе можно сформулировать так — «минимальная стартовая доза и медленное повышение». Считается, что пожилые пациенты медленнее реагируют на ПФТ, и им требуется больше времени для выздоровления от депрессии на фоне терапии, вплоть до 12 недель (то есть почти в два раза больше, чем в группе более молодых пациентов) [K. Wilson et al, 2001].

Данные о применении ТЦА у пожилых ограничены [M.M. Mamdani et al, 2000]. Связано это с тем, что ввиду большого количества побочных эффектов, причем таких проблематичных именно в пожилом возрасте, как запоры, задержка мочи, провокация глаукомы, эта группа (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин) у данной возрастной категории практически не используется. Известно, что пожилые пациенты крайне чувствительны к таким побочным эффектам этой группы АД, как ортостатическая гипотензия и седация, а также к их холинолитическим когнитивным побочным эффектам, вплоть до развития делирия. Поэтому наиболее часто у этих больных применяют АД из группы СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам, пароксетин) [M.H. Rapaport et al, 2003]. Эффективность этой группы АД у пожилых пациентов подтверждена строгим Кокрэйновским обзором [K. Wilson et al, 2001] и другими мета-анализами [S. Gerson et al, 1999]. Хотя и СИОЗС могут вызы-

вать у пожилых пациентов апатию и акатизию. Считается, что у пожилых нужно использовать АД, обладающие минимальной холинолитической активностью и лучшей переносимостью — миансерин, тианептин, миртазапин, флуоксетин, сертралин [Р.А. Евстегнеев, 2010].

По другим источникам [Технический обзор данных по рациональному использованию антидепрессивных средств…, 2006], у пожилых пациентов не было выявлено преимуществ применения АД таких групп, как ИМАО, СИОЗС. Поэтому, если выбирать АД для использования в геронтологической практике, то внимание нужно остановить в первую очередь на миртазапине, который не имеет столь выраженных побочных эффектов, как ТЦА и ИМАО, хорошо переносится пожилыми и в то же время обладает достаточной мощностью.

Что касается других классов психотропных препаратов, то и здесь выбор у лечащего врача невелик, возрастные пациенты достаточно плохо переносят как АП, так и бензодиазепиновые АЛ: АП часто вызывают у них тяжелые ЭПС вплоть до полной акинезии, ортостатическую гипотензию, запоры, а бензодиазепиновые АЛ нередко вызывают когнитивные нарушения, спутанность сознания, выраженную седацию и миорелаксацию, провоцируют падения.

С учетом того, что депрессии у пожилых протекают особенно тяжело, склонны к затяжному резистентному течению и часто отягощаются наличием психотической симптоматики (вплоть до бреда Котара), выраженным истощением вплоть до кахексии, отказом от еды, суицидальной активностью, а применение ПФТ, как мы указали выше, в этой возрастной группе весьма проблематично и ограничено, то большую роль в терапии депрессий позднего возраста играет ЭСТ. Данный метод при депрессиях у пожилых должен рассматриваться в качестве терапии первого выбора. Несмотря на специфические побочные эффекты (усиление свойственного позднему возрасту когнитивного дефицита), назначение ЭСТ у этой группы больных продемонстрировало лучшую терапевтическую эффективность, чем в группе более молодых пациентов [R. Abrams, 2002]. Также интересно, что назначение ЭСТ в геронтопсихиатрической практике привело к снижению процента смертности по сравнению с другими методами терапии депрессий позднего возраста [R.A. Philibert et al, 1995].

Что касается общих принципов назначения АД у пожилых, то в обзоре, посвященном лечению различных форм гериатрической депрессии, указывается, что с точки зрения ДМ использование СИОЗС, венлафаксина и миртазапина эффективно и достаточно безопасно при лечении пожилых пациентов [K. Rabheru, 2004]. Нельзя забывать о том, что для больных пожилого возраста принципиальное значение имеет безопасность АД, минимальное его взаимодействие с медикаментозным лечением сопутствующей патологии. С точки зрения эффективности и безопасности для лечения сосудистой депрессии имеются преимущества использования циталопрама и эсциталопрама по сравнению с другими СИОЗС [H. Van de Meent et al, 2003; A.N. Kanner, 2005]. Есть сообщения, что добавление сертралина в дозе 50 мг/сут ускорило купи-

рование депрессивной симптоматики у пациентки с сопутствующей сосудистой деменцией [P. Gareri et al, 2009].

Учитывая наличие сопутствующей соматической патологии, например гипертонической болезни, вполне возможна также коррекция проводимого соматотропного лечения с выбором тех соматотропных средств, которые могут оказывать попутное антидепрессивное действие — таковы, например, некоторые блокаторы кальциевых каналов и ИАПФ. Для больных с наличием когнитивных расстройств обязательным является использование средств, улучшающих когнитивные функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении мы бы хотели подвести краткий итог всему тому, о чем сказано в данном руководстве.

ТРД, по сути, являются ***сборной группой различных нозологий***. Как сам диагноз ТРД вообще, так и нозологическая классификация этих состояний, критерии их диагностики, методы и протоколы их лечения на данный момент ***официально не утверждены***. Это весьма затрудняет диагностику, дифференциальную диагностику и лечение этих состояний для практических врачей.

Понятие ***«резистентные депрессивные состояния»*** было введено в научный оборот в 70-х годах прошлого века, а в нынешнем виде понятие «ТРД» впервые появилось в литературе в 1974 году. Примерно в то же время зародились и первые классификации ТРД. На сегодняшний день счет их исчисляется десятками. С накоплением опыта изучения резистентных депрессивных состояний сформировалась ведущая на сегодняшний день классификация ТРД, согласно которой это состояние принято подразделять на *псевдорезистентность, первичную (истинную) терапевтическую резистентность, вторичную (относительную) терапевтическую резистентность* и *отрицательную терапевтическую резистентность* (или *интолерантность*). Общепризнанной мировой классификацией степеней терапевтической резистентности депрессий сегодня принято считать «пятиступенчатую модель» по M.E. Thase и A.J. Rush, предложенную ими в 1997 году. Общепринятой формулировки, что же есть такое ТРД, и соответственно общепринятых критериев диагностики этих состояний, на сегодняшний день не существует. Клинические проявления этих состояний также могут быть весьма разнообразны, поэтому мы постарались акцентировать внимание на особенностях течения и характерных клинических симптомах наиболее часто встречающихся на практике вариантов ТРД. При проведении дифференциальной диагностики ТРД следует в первую очередь исключать возможные причины псевдорезистентности (например, коморбидную психическую, неврологическую, наркологическую или общесоматическую патологию), а также дифференцировать ТРД с другими вариантами труднокупируемых депрессий, в частности с тяжелыми, затяжными или хроническими депрессиями.

Основными фармакологическими агентами при борьбе с ТРД являются АД, которые представлены такими классами как ТЦА, ГЦА, ИМАО, СИОЗС, СИОЗСН и атипичные АД. Для каждого класса АД характерны свои преимущества и недостатки, что обязательно надо учитывать при терапии не только «неосложненных», но и резистентных депрессивных состояний. При оценке эффективности назначенных АД нужно помнить о возможных вариантах терапевтического результата: терапевтическом ответе, частичной (неполной) ремиссии, полной клинической ремиссии и полном восстановлении, и стремиться к достижению, как минимум, полной клинической ремиссии, исчезновения всей психопатологической симптоматики (что должно являться программой-минимум всякого психофармакологического лечения вообще), а в

идеале и к полному восстановлению социального функционирования больного и достижению им внутреннего психологического комфорта. Основные принципы, которых нужно придерживаться при лечении ТРД, это своевременность, этапность (I, II, III фаза), комплексность, последовательность и достаточная агрессивность терапевтической тактики.

Тактика ведения пациентов с ТРД формируется из предложенных нами *«шагов»*, или этапов преодоления терапевтической резистентности. При этом каждый последующий шаг подразумевает предварительное прохождение или исключение предыдущего, однако предложенная нами схема не является догмой, и в некоторых случаях те или иные шаги схемы могут меняться местами или сочетаться. *Шаг первый* подразумевает профилактику ТРД, заключающуюся в адекватном обследовании и лечении первичных депрессивных больных с соблюдением принципа «лучше перестраховаться, чем недостраховаться» при оценке необходимого объема первичного обследования, оценке исходной тяжести депрессивного состояния и клинической значимости выявленных коморбидных соматических, неврологических и эндокринных нарушений, что влечет за собой и изначально более агрессивную терапевтическую тактику в отношении доз АД и выбора более мощных АД, и раннее применение стратегий комбинирования и потенцирования АД, раннее применение ЭСТ и других немедикаментозных методов при наличии показаний даже у первичных больных. На *шаге втором* у больного с уже предполагаемым ТРД следует проанализировать проводимую терапию с точки зрения ее адекватности по дозе и длительности и соответствия назначений клинической картине и нозологической форме депрессии, тем самым исключив одну из наиболее частых причин псевдорезистентности. Также на шаге втором следует более тщательно обследовать больного на предмет наличия коморбидных психических, наркологических, неврологических и общесоматических патологий. Это важно потому, что депрессивные состояния могут быть вторичными и сопутствующими по отношению к коморбидной патологии (например, соматогенные депрессии) и наоборот (психосоматика или соматизированные депрессии), что утяжеляет депрессивные состояния, способствует формированию терапевтической резистентности и дезориентирует практических врачей. При исключении сопутствующей патологии важным моментом является определение необходимого объема лабораторно-диагностического обследования и его нацеленность на возраст пациента и спектр побочных эффектов планируемых к назначению лекарственных препаратов. Особое внимание нужно уделить гормональному фону и возможной витаминной и элементной недостаточности, поскольку это является весьма частой причиной терапевтической резистентности. В описании этого шага нами также приведены собственные рекомендации относительно длительности терапии и дозировок АД у больных с ТРД.

Следующий, *третий шаг* подразумевает комбинацию АД разных классов. Комбинация возможна из АД разных фармакологических групп (например, ТЦА/ГЦА+СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН, ТЦА+ИМАО, ИМАО+СИОЗС/ /СИОЗСН/СИОЗН, СИОЗС+СИОЗСН/СИОЗН, СИОЗС/СИОЗСН/СИОЗН+

+атипичный АД). Комбинация АД одной группы (например, сочетание 2 ТЦА) не имеет доказательной базы и не рекомендуется. В описании данного шага нами также подробно описаны методики «одномоментной отмены психотропных препаратов» и «зигзага».

Четвертый шаг характеризуется сменой АД. Здесь терапевтическая тактика зависит от того, какой АД был назначен изначально. От этого зависит, как в дальнейшем грамотно произвести замену на другой АД, и на какой именно или из какой именно фармакологической группы. Стоит отметить, что третий и четвертый шаги могут, при необходимости, меняться местами, и выбор последовательности шагов должен зависеть от конкретной клинической ситуации. Так, при полном отсутствии терапевтического эффекта от назначенного АД в максимально переносимой дозе или при его непереносимости наиболее разумна замена АД, а при наличии частичного эффекта более разумной стратегией является комбинирование (добавление второго АД) или потенцирование АД другими фармакологическими агентами.

Шаг пятый (при отсутствии эффекта от АД разных классов и от комбинации АД) заставляет нас обращаться к подключению «потенцирующих агентов» — фармакологических агентов, обладающих способностью усиливать действие АД, либо обладающих собственной антидепрессивной активностью, но не относящихся к АД, либо влияющих на те или иные звенья предполагаемого патогенеза депрессий. На сегодняшний день препаратов с такими эффектами существует достаточно много, но лидирующее место и по популярности, и по объему накопленной доказательной базы среди различных потенцирующих агентов продолжают занимать литий, ААП и гормоны ЩЖ. При выборе потенцирующего агента нельзя забывать и о предикторах возможной эффективности их назначения, характерных для каждого класса потенцирующих агентов. Здесь также следует отметить, что и пятый шаг может меняться местами с третьим и четвертым при необходимости (например, если при более подробном обследовании больного выяснилось, что его депрессия относится к заболеваниям так называемого «биполярного спектра», то назначение лития или ламотриджина в качестве основы терапии свежевыявленного биполярного расстройства более приоритетно и с большей вероятностью даст положительный эффект, чем замена или комбинирование АД; то же относится и к случаям, когда при более подробном обследовании больного выявилась недостаточность ЩЖ или гиперкортизолемия, или низкие уровни половых гормонов, или низкие уровни определенных витаминов, элементов; в этих случаях назначение соответствующих препаратов более приоритетно, чем замена или комбинирование АД и с большей вероятностью даст положительный эффект).

Шестой шаг описывает нефармакологические методики лечения ТРД. К этому шагу нередко прибегают лишь при неэффективности АД, комбинации АД и присоединения потенцирующих агентов, однако многие из описываемых нами нефармакологических методик могут быть применены (по социальным показаниям, по желанию самого больного или по объективной тяжести состояния и при необходимости быстрого эффекта) на любом из этапов

терапии, в комбинации с АД и другими препаратами. В частности, это относится к таким хорошо доказанным методикам, как ЭСТ и ТМС. Приведенные нами методики имеют различную доказательную базу, от строгих РКИ, до экспертных оценок и гипотез о возможной эффективности. При выборе нефармакологических методов необходимо учитывать установленную у больного нозологическую форму депрессивного состояния, особенности ее течения, возраст пациента, наличие коморбидного фона, могущего обуславливать противопоказания к тому или иному методу.

В отдельной главе нами сделан акцент на проведении тимоаналептической терапии у больных в различные возрастные периоды и при беременности и кормлении грудью. Так, описаны особенности детей и подростков, что приводит к специфическим сложностям при назначении АД в этой возрастной группе, и при невнимательном отношении может приводить к формированию псевдорезистентности. Даны рекомендации по обследованию пациентов в данной группе и оптимальному выбору как АД, так и нефармакологических методов лечения. Не меньшее внимание нами уделено особенностям лечения депрессивных состояний у беременных и кормящих женщин. Описаны физиологические особенности в этом периоде, что может повлиять как на выбор АД и других фармакологических агентов, так и на их дозы. Уделено внимание нефармакологическим методам лечения в данной группе. Имеют свои особенности при назначении ПФТ и нефармакологических методов лечения и пациенты из геронтологической группы, в силу своей физиологии и отягощенности коморбидного фона.

ПРИЛОЖЕНИЯ
(ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ В ПОМОЩЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРД)
ШКАЛА ГАМИЛЬТОНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ (HDRS)
[M. HAMILTON, 1960]

Таблица П.1

HDRS

№п/п	*Признаки*	*Баллы*
1	Пониженное настроение (переживания печали, безнадежности, беспомощности, малоценности)	р 4 — больной при общении вербальным и невербальным образом спонтанно выражает только эти чувства р 3 — больной выражает свои аффективные переживания невербальным образом (мимикой, голосом, готовностью к плачу и т.д.) р 2 — спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них) р 1 — сообщает о своих переживаниях только при расспросе р 0 — отсутствует
2	Чувство вины	р 4 — слышит голоса обвиняющего или унижающего содержания, испытывает угрожающие зрительные галлюцинации р 3 — свое болезненное состояние расценивает как наказание, имеют место бредовые идеи преследования р 2 — идеи вины и наказания за ошибки и грехоподобные поступки в прошлом р 1 — идеи самоуничижения, самоупреки, испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей р 0 — отсутствует
3	Суицидальные тенденции	р 4 — суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла) р 3 — суицидальные мысли или жесты р 2 — высказывает мысли о своей смерти или любые другие идеи о нежелании жить р 1 — высказывает мысли о бессмысленности, малоценности жизни р 0 — отсутствует

4	Трудности при засыпании	р 2 — ежедневные жалобы на трудности при засыпании р 1 — периодические жалобы на трудности при засыпании р 0 — отсутствуют
5	Бессонница	р 2 — не спит в течение ночи (любое вставание с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла) р 1 — жалуется на возбуждение и беспокойство в течение ночи р 0 — отсутствует
6	Ранние пробуждения	р 2 — при пробуждении заснуть повторно не удается р 1 — просыпается рано, но снова засыпает р 0 — отсутствуют
7	Работа и деятельность	р 4 — неработоспособен по причине настоящего заболевания р 3 — существенное понижение активности и продуктивности р 2 — потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям р 1 — мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности р 0 — трудностей не испытывает
8	Заторможенность (замедленность мышления и речи, трудности при концентрации внимания, снижение двигательной активности)	р 4 — неработоспособен по причине настоящего заболевания р 3 — существенное понижение активности и продуктивности р 2 — потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям р 1 — мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности р 0 — трудностей не испытывает
9	Возбуждение	р 2 — заламывает руки, кусает ногти, губы, рвет волосы р 1 — двигательное беспокойство, «игра руками, волосами» р 0 — отсутствует
10	Тревога психическая	р 4 — спонтанно излагает свои тревожные опасения р 3 — признаки особого беспокойства обнаруживаются в мимике и речи р 2 — беспокоится по незначительным поводам р 1 — мысли и ощущения усталости, слабости и неспособности к деятельности р 0 — отсутствует
11	Тревога соматическая (физиологические признаки)	р 3 — очень тяжелая, вплоть до функциональной недостаточности р 2 — тяжелая р 1 — средняя р 0 — отсутствует

12	Желудочно-кишечные соматические нарушения	р 2 — испытывает трудности в еде без помощи персонала, нуждается в назначении слабительных и других лекарственных средств, способствующих нормальному пищеварению р 1 — жалуется на отсутствие аппетита, но ест самостоятельно без принуждения, испытывает ощущение тяжести в желудке р 0 — отсутствуют
13	Общесоматические симптомы	р 2 — отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла р 1 — ощущение тяжести и усталости в конечностях, спине, голове, боли в спине, голове, мышечные боли р 0 — отсутствуют
14	Расстройства сексуальной сферы	р 2 — отчетливая выраженность снижения полового влечения р 1 — легкая степень снижения полового влечения р 0 — отсутствуют
15	Ипохондрические расстройства	р 4 — бредовые ипохондрические идеи р 3 — частые жалобы, призывы о помощи р 2 — особая озабоченность своим здоровьем р 1 — повышенный интерес к собственному телу р 0 — отсутствуют
16	Потеря веса (по пунктам А и Б)	А. Оценка производится по анамнестическим данным р 2 — потеря веса составила 3 или более кг р 1 — потеря веса составила от 1 до 2,5 кг р 0 — потери веса не наблюдалось Б. Оценка производится еженедельно по показаниям взвешиваний р 1 — потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю р 0 — потеря веса составляет менее 0,5 кг в неделю
17	Отношение к своему заболеванию	р 2 — больным себя не считает р 1 — признает, что болен, но связывает причины заболевания с пищей, климатом, перегрузками на работе, вирусной инфекцией и т.д. р 0 — считает себя больным депрессией

18	Суточные колебания состояния (по пунктам А и Б)	А. Отметить, когда наблюдаются ухудшение состояния р 2 — вечером р 1 — утром р 0 — состояние не меняется Б. Если колебания имеются, уточнить их выраженность р 2 — выраженные р 1 — слабые р 0 — состояние не меняется
19	Деперсонализация и дереализация	р 4 — полностью охватывают сознание больного р 3 — сильно выражены р 2 — умеренно выражены р 1 — повышенный интерес к собственному телу р 0 — отсутствуют
20	Бредовые расстройства	р 3 — бредовые идеи отношения и преследования р 2 — идеи отношения р 1 — повышенная подозрительность р 0 — отсутствуют
21	Обсессивно-компульсивные расстройства	р 2 — сильно выражены р 1 — слабо выражены р 0 — отсутствуют

Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton psychiatric rating scale for depression, HDRS, или HAM-D), созданная в 1959 г., быстро приобрела большую известность и стала широко использоваться для оценки тяжести депрессии в динамике. Она разработана для больных с аффективными нарушениями депрессивного типа и применяется для оценки эффективности терапии. Все признаки представляют собой отдельные проявления депрессивного состояния, но не единичные симптомы, а скорее группы симптомов. Первоначально она включала 17 признаков, оцениваемых по 3-балльной системе. В последующем были предприняты попытки расширить шкалу, как за счет включения большего числа признаков депрессии (до 24), так и за счет увеличения степеней градаций оценки каждого из них, более детальной оценки степени их интенсивности или частоты (от 3 до 5 баллов). Следует отметить, что специальные исследования показали малую успешность расширения списка признаков, включенных в HDS, так как это не усиливало надежности и значимости данной шкалы. В настоящее время HAM-D применяют для объективизации и сопоставления показателей исследований по клинико-биологическим и психофармакологическим программам. Наиболее часто используют HDRS с 17 пунктами (симптомами) или же с большим их количеством (до 21). Поэтому в протоколе исследования всегда нужно указывать, из скольких пунктов состоит HAM-D, которая принята в качестве «инструмента» исследования. Проведенный автором факторный анализ данных шкалы позволил ему выделить 4 информативных фактора, 3 из которых можно клинически идентифицировать с вариантами депрессии (заторможенной, ажитированной) и тревожной реакцией, а 4-й тип включает расстройства сна, соматические проявления и не квалифицируется как клинический подтип депрессии.

КРАТКИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВАЛИДИЗАЦИИ ШКАЛЫ

В исследовании по валидизации у пациентов с меланхолией изучали только укороченный вариант шкалы, содержащий первые 17 пунктов, последние 4 пункта отражают типы депрессии или редкие симптомы.

Отдельно для мужского и женского пола был выпол нен анализ главных компонент. Выделены 3 фактора: «общий депрессивный фактор», «тревожная депрессия», индекс нестабильности. Начиная с 1960 г. были выполнены сопутствующие исследования по валидизации с применением других шкал. Кроме того, оценивали соответствие результатов, полученных разными исследователями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Общие рекомендации

Данная шкала разработана для оценки тяжести симптомов депрессии (независимо от небольших колебаний во времени), поэтому вопросы должны касаться состояния пациента в течение последних нескольких дней или предыдущей недели.

Точность измерения зависит, в первую очередь, от квалификации и опыта исследователя и аккуратной регистрации используемой информации. Не следует оказывать давление на пациента; пациенту необходимо предоставить достаточно времени для подробного ответа на вопрос, но при этом не позволять ему отклоняться от темы вопроса. Число прямых вопросов должно быть сведено к минимуму, задавать их следует различными способами, комбинируя варианты с утвердительными или отрицательными ответами.

Желательно получать дополнительную информацию от родственников пациента, его друзей, медицинского персонала и т.д., если есть сомнения в корректности ответов пациента.

Повторные измерения следует проводить независимо друг от друга. Во время проведения повторного измерения исследователь не должен видеть результаты предыдущих измерений и заполняет только чистый бланк шкалы. Эти рекомендации могут показаться банальными, но они крайне важны. Исследователь по мере возможности должен избегать вопросов, связанных с изменением состояния пациента со времени последнего измерения.

Инструкции

Для оценки следует выбирать вариант ответа, наиболее точно характеризующий состояние пациента.

Для пункта 7 (работа и другая активность) исследователь может получить информацию от родственников или медицинского персонала.

Пункт 16 (потеря в весе) требует ответа по типу «да или нет», то есть или по пункту 16А или 16Б. Более предпочтительной во время терапии является объективная оценка изменений веса (16Б), оценка изменения веса по анамнестическим сведениям (16А) используется только как начальная, перед проведением терапии.

Пункт 18 (суточные колебания) оценивается следующим образом:

при отсутствии суточных колебаний ставится оценка 0 по пункту 18А, а пункт 18Б остается пустым; при наличии суточных колебаний по пункту 18А отмечается время суток, когда симптомы выражены в наиболее тяжелой степени, а степень или выраженность колебаний отмечается в пункте 18Б.

ШКАЛА МОНТГОМЕРИ — АСБЕРГА ДЛЯ ОЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ (MADRS) [S. A. MONTGOMERY, M. ASBERG, 1979]

1) Наблюдаемая печаль
   - 0 — печаль отсутствует
   - 1
   - 2 — выглядит удрученным, но легко отвлекается
   - 3
   - 4 — печальный и несчастный большую часть времени
   - 5
   - 6 — выглядит печальным постоянно, чрезвычайно подавлен и несчастен

2) Высказываемая печаль
   - 0 — редкая печаль, обусловленная обстоятельствами
   - 1
   - 2 — печальный, но легко отвлекается
   - 3
   - 4 — преобладают печальные или мрачные чувства, настроение определяется влиянием внешних (неблагоприятных) обстоятельств
   - 5
   - 6 — постоянна печаль, страдание или отчаяние
3) Внутреннее напряжение
   - 0 — спокоен; лишь мимолетное внутренне напряжение
   - 1
   - 2 — редкое чувство внутреннего дискомфорта
   - 3
   - 4 — постоянное ощущение внутреннего напряжения или паники, с которым больной справляется с известным трудом
   - 5
   - 6 — жестокий ужас или мучение, непреодолимая паника
4) Ухудшение сна
   - 0 — спит как обычно
   - 1
   - 2 — малозаметные трудности засыпания, слегка нарушенный или прерывистый сон
   - 3
   - 4 — сон нарушен по крайней мере в течение двух часов в течение ночи
   - 5
   - 6 — менее чем двух- или трехчасовой сон
5) Нарушение аппетита
   - 0 — нормальный или повышенный аппетит
   - 1
   - 2 — немного пониженный аппетит
   - 3
   - 4 — отсутствие аппетита, пища лишена вкуса
   - 5
   - 6 — питается по принуждению
6) Трудности концентрации
   - 0 — отсутствуют
   - 1
   - 2 — редкое затруднение внимания
   - 3
   - 4 — трудности концентрации, неотвязные мысли, мешающие читать или поддерживать разговор
   - 5
   - 6 — неспособность читать, большие трудности в беседе

7) Усталость
- 0 — трудности в начале деятельности сомнительны или отсутствуют, вялости нет
- 1
- 2 — затруднение начать активную деятельность
- 3
- 4 — трудно начать рутинные действия, сопряженные с затратой сил
- 5
- 6 — сильная вялость, неспособность делать хоть что-нибудь без помощи

8) Неспособность испытывать чувства
- 0 — нормальный интерес к окружающему и людям
- 1
- 2 — снижение способности получать удовольствие от обычных интересов
- 3
- 4 — низкий интерес к окружающему, снижение чувств к друзьям и близким
- 5
- 6 — явления эмоционального паралича, неспособность испытывать гнев, горе или удовольствие, мучительное отсутствие чувств к родственникам и друзьям

9) Пессимистические мысли
- 0 — отсутствуют
- 1
- 2 — непостоянные идеи неудачливости, самоупрек или самоосуждение
- 3
- 4 — повторяющееся самообвинение или ясные, но рациональные идеи вины или греховности, нарастающий пессимизм в отношении будущего
- 5
- 6 — бред гибели или неискупимого греха, абсурдное и непоколебимое самообвинение

10) Суицидальные мысли
- 0 — получает удовольстве от жизни или воспринимает ее такой, какая она есть
- 1
- 2 — усталость от жизни, мимолетные суицидальные мысли
- 3
- 4 — возможная выгода от смерти, общепринятые суицидальные мысли, суицид рассматривается как возможное решение, но без специальных планов и целей
- 5

- 6 — явные суицидальные намерения (если предоставится случай), активная подготовка к самоубийству

Общий счет по шкале: ___

Эквивалентной HAM-D по надежности признается шкала Монтгомери и Асберга для оценки депрессии, предложенная ими в 1979 г. (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS).

Главными требованиями к шкале, используемой при изучении эффективности терапии антидепрессантами являются краткость и легкость применения, надежность оценки депрессивного состояния и достаточная чувствительность и точность в отношении оценки динамики состояния. Поэтому основной целью С.А. Монтгомери и М. Асберга при разработке шкалы оценки депрессивного заболевания было обеспечение чувствительности и точности оценки изменений состояния для каждого пункта инструмента.

Авторы также уменьшили общее число пунктов шкалы. Большое число пунктов при исследовании выборки небольшого объема может вызвать или увеличить случайную ошибку вычислений. Еще более важно, что процедура измерения станет излишне громоздкой и длительной, а неопытный исследователь может не справиться с заполнением всех пунктов во время одного обследования.

Разработанная шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) полностью отвечает поставленным целям. MADRS содержит меньшее число пунктов, чем HDRS, — наиболее широко используемая шкала для оценки депрессии (10 против 21). MADRS учитывает все основные симптомы депрессии, хотя некоторые характерные симптомы не включены в шкалу. Главным недостатком является отсутствие оценки двигательной заторможенности, хотя, как было доказано, по надежности оценки MADRS эквивалентна HDRS. При этом MADRS, по-видимому, более точно регистрирует динамику состояния, чем HDRS. Следовательно, значимые различия между методами терапии могут быть зафиксированы на выборке меньшего объема, что с этической точки зрения является большим преимуществом при проведении клинических исследований.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Предназначение: Шкала предназначена для быстрой и точной оценки тяжести депрессии и изменения тяжести состояния в результате терапии.

Литература: S. A. Montgomery, M. Asberg. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979; 134: 382-389.

Источник: Шкала разработана на основе 65 пунктов Психопатологической оценочной шкалы. 17 наиболее часто встречающихся пунктов-симптомов были подвергнуты тестированию на точность оценки изменений симптоматики, в результате которого были отобраны 10 наиболее чувствительных.

Популяция: Амбулаторные и стационарные пациенты с депрессией.

Методика применения: Работать со шкалой может психиатр, психолог или врач общей практики.

Время, необходимое для заполнения бланка шкалы, варьирует от 20 минут до 1 часа в зависимости от состояния пациента и опыта оценивающего. Обучение работе со шкалой состоит из одной или двух сессий.

Методика расчета баллов: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. При альтернативной оценке учитывается определение тяжести. Суммарный балл составляет от 0 до 60 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

Измеряемые показатели: Оцениваются 10 переменных, отражающих эффективность лечения депрессии.

Применение: для оценки результатов лечения и при терапевтических исследованиях.

КРАТКИЙ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ВАЛИДИЗАЦИИ ШКАЛЫ

Исследование по валидизации выполнено с участием пациентов стационаров Великобритании и Швеции с эндогенной, невротической или реактивной депрессией. Выполнены также культуральные исследования и исследования соответствия результатов, полученных разными исследователями. Выполнены исследования внутренней валидности и сравнительной валидности с применением шкалы Гамильтона для оценки депрессии.

Исследователь должен решить, соответствует ли тяжесть симптома указанным баллам (0, 2, 4, 6 или между 1, 3, 5). Важно помнить, что крайне редко возникают ситуации, когда состояние депрессии у пациента невозможно оценить с помощью шкалы. Если не удается получить точных ответов от самого пациента, рекомендуется воспользоваться любыми другими источниками информации. Измерения с помощью шкалы можно проводить через любые промежутки времени, однако их продолжительность необходимо фиксировать.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ

Рекомендации те же, что и для шкалы Гамильтона для оценки депрессии. Оценка должна быть основана на клиническом опросе, начиная с наименее прямых вопросов о симптомах и далее к более уточняющим вопросам, позволяющим точнее оценить степень тяжести.

ГОСПИТАЛЬНАЯ ШКАЛА ОЦЕНКИ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ (HADS) [A.S. ZIGMOND, R.P. SNAITH, 1983]

Эта шкала разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 году для выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Преимущества обсуждаемой шкалы заключаются в простоте применения и обработки (заполнение шкалы не требует продолжительного времени и не вызывает затруднений у пациента), что позволяет рекомендовать ее к использованию в общесоматической практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов (скрининга). Опросник обладает высокой дискриминантной валидностью в отношении двух расстройств: тревоги и

депрессии. Для более детальной квалификации состояния и отслеживания его дальнейшей динамики рекомендуется пользоваться более чувствительными клиническими шкалами (например, шкалой Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), шкалой Гамильтона для оценки тревоги (HARS), шкалой Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), опросником депрессии Бека (BDI).

При формировании шкалы авторы исключали те симптомы тревоги и депрессии, которые могут быть интерпретированы пациентом или врачом как проявление соматического заболевания (например, головокружения, ГБ и проч.). Пункты субшкалы депрессии отобраны из списка наиболее часто встречающихся жалоб и симптомов и отражают преимущественно ангедонический компонент депрессивного расстройства как наиболее важный, отличающий клинически выраженную депрессию от обычного плохого настроения, которое иногда бывает и у здоровых людей. Пункты субшкалы тревоги составлены на основе соответствующей секции стандартизованного клинического интервью Present State Examination и на личном клиническом опыте авторов и отражают преимущественно психологические, а не соматические или вегетативные проявления тревоги, которые могут быть неверно интерпретированы пациентом или врачом общесоматической практики.

Шкала составлена из 14 утверждений, обслуживающих две подшкалы: тревога (нечетные пункты) и депрессия (четные пункты).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа.

1) Я испытываю напряжение, мне не по себе.
   - 3 — все время
   - 2 — часто
   - 1 — время от времени, иногда
   - 0 — совсем не испытываю
2) То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство.
   - 0 — определенно, это так
   - 1 — наверно, это так
   - 2 — лишь в очень малой степени это так
   - 3 — это совсем не так
3) Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться.
   - 3 — определенно это так, и страх очень велик
   - 2 — да, это так, но страх не очень велик
   - 3 — иногда, но это меня не беспокоит
   - 0 — совсем не испытываю
4) Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное.
   - 0 — определенно это так
   - 1 — наверно, это так
   - 2 — лишь в очень малой степени это так
   - 3 — совсем не способен

5) Беспокойные мысли крутятся у меня в голове.
   - 3 — постоянно
   - 2 — большую часть времени
   - 1 — время от времени и не так часто
   - 0 — только иногда
6) Я испытываю бодрость.
   - 3 — совсем не испытываю
   - 2 — очень редко
   - 1 — иногда
   - 0 — практически все время
7) Я легко могу сесть и расслабиться.
   - 0 — определенно это так
   - 1 — наверно, это так
   - 2 — лишь изредка это так
   - 3 — совсем не могу
8) Мне кажется, что я стал все делать очень медленно.
   - 3 — практически все время
   - 2 — часто
   - 1 — иногда
   - 0 — совсем нет
9) Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь.
   - 0 — совсем не испытываю
   - 1 — иногда
   - 2 — часто
   - 3 — очень часто
10) Я не слежу за своей внешностью.
   - 3 — определенно это так
   - 2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
   - 1 — может быть, я стал меньше уделять этому времени
   - 0 — я слежу за собой так же, как и раньше
11) Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться.
   - 3 — определенно это так
   - 2 — наверно это так
   - 1 — лишь в некоторой степени это так
   - 0 — совсем не испытываю
12) Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения.
   - 0 — точно так же, как и обычно
   - 1 — да, но не в той степени, как раньше
   - 2 — значительно меньше, чем обычно
   - 3 — совсем так не считаю
13) У меня бывает внезапное чувство паники.
   - 3 — очень часто
   - 2 — довольно часто
   - 1 — не так уж часто

- 0 — совсем не бывает

14) Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы.

- 0 — часто
- 1 — иногда
- 2 — редко
- 3 — очень редко или совсем не могу

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При интерпретации учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, при этом выделяются три области его значений:

0-7 — «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)

8-10 — «субклинически выраженная тревога или депрессия»

11 и выше — «клинически выраженная тревога или депрессия»

ШКАЛА САМООЦЕНКИ ДЕПРЕССИИ БЕКА (BECK DEPRESSION INVENTORY, DBI) [P. BECK ET AL, 1975]

Шкала самооценки депрессии Бека (Beck Depression Inventory) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии, содержащимися в соотвествующей литературе, был разработан опросник, включающий в себя 21 категорию симптомов и жалоб: грусть, пессимизм, ощущение неудачи, неудовлетворенность, чувство вины, чувство наказания, неприязнь к себе, идеи самообвинения, суицидальные мысли, приступы плача, раздражительность, уход от контактов с другими, нерешительность, искаженный образ тела, застой в работе, нарушение сна, быстрая утомляемость, потеря аппетита, потеря веса, озабоченность соматическими симптомами и утрата либидо. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом.

В первоначальном варианте методика заполнялась при участии квалифицированного эксперта (психиатра, клинического психолога или социолога), который зачитывал вслух каждый пункт из категории, а после просил пациента выбрать утверждение, наиболее соответствующее его состоянию на текущий момент. Пациенту выдавалась копия опросника, по которому он мог следить за читаемыми экспертом пунктами. На основании ответа пациента

исследователь отмечал соответствующий пункт на бланке. В дополнение к результатам тестирования исследователь учитывал анамнестические данные, показатели интеллектуального развития и прочие интересующие его параметры.

В настоящее время считается, что процедура тестирования может быть упрощена: опросник выдается на руки пациенту и заполняется им самостоятельно.

Поскольку данная шкала предназначена для самооценки наличия депрессивной симптоматики (для заполнения самим больным, а не врачом или исследователем), то она не может заменить клинический осмотр врача и формальную диагностику наличия депрессии, в частности диагностическую беседу с врачом и заполнение врачом специализированных шкал, предназначенных для оценки депрессии врачом. Однако она может быть полезной для первичного скрининга больных на предмет наличия депрессивной симптоматики (в том числе для проведения такого скрининга врачами первичного звена медицинской помощи или другими специалистами непсихиатрического профиля) и определения необходимости дальнейшей более подробной диагностики, или для принятия самим больным решения об обращении за помощью и о необходимости клинического осмотра и формальной диагностики.

А

0 — у меня нет плохого настроения

1 — я испытываю подавленность или тоску

2а — я постоянно испытываю подавленность или тоску и не могу от них избавиться

2б — я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что доставляет мне мучение

3 — я настолько несчастен, а настроение такое плохое, что я не могу этого вынести

Б

0 — я не испытываю особого пессимизма или растерянности по поводу будущего

1 — я испытываю растерянность по поводу будущего

2а — я чувствую, что у меня впереди ничего нет

2б — я чувствую, что никогда не смогу преодолеть свои трудности

3 — я чувствую, что будущее безнадежно, и что ничего уже нельзя исправить

В

0 — я не испытываю ничего похожего на несостоятельность

1 — я считаю, что у меня больше неудач, чем у обычного человека

2а — я чувствую, что слишком мало сделал чего-либо стоящего или заслуживающего внимания

2б — оглядываясь на свою жизнь, я вижу лишь череду неудач

3 — я чувствую, что я полностью несостоятелен как личность (отец, мать, муж, жена)

Г
0 — я вполне удовлетворен собой
1 — я скучаю большую часть времени
1б — я не получаю такого удовлетворения, как раньше
2а — я вообще не получаю удовлетворения
3 — любое событие вызывает во мне недовольство
Д — чувство вины
0 — я не чувствую за собой никакой вины
1 — я кажусь себе плохим, недостойным, значительную часть дня
2а — я испытываю чувство вины
2б — я кажусь себе плохим, недостойным, практически все время
3 — мне постоянно кажется, что я очень плохой и никчемный человек
Е
0 — мне неоткуда ждать наказания
1 — я чувствую, что со мной может что-нибудь случиться
2 — я чувствую, что меня наказывают, или что вот-вот буду наказан
3а — я чувствую, что заслуживаю наказания
3б — я хочу, чтобы меня наказали
Ж
0 — я в себе не разочарован
1а — я разочарован в себе
1б — я себе не нравлюсь
2 — я испытываю отвращение к самому себе
3 — я самого себя ненавижу
З
0 — я не считаю, что я чем-то хуже других
1 — я слишком критично воспринимаю свои слабости и ошибки
2а — я виню себя за то, что все идет не так
2б — я знаю за собой очень много серьезнейших недостатков
И
0 — у меня нет даже мысли нанести себе вред
1 — у меня возникают мысли о самоубийстве, я не буду этого делать
2а — мне было бы лучше умереть
2б — у меня есть план, как покончить с собой
2с — я чувствую, что моей семье было бы легче, если бы я умер
3 — я бы убил себя сам, если бы смог
К
0 — я плачу не чаще обычного
1 — я сейчас плачу чаще, чем обычно
2 — я все время плачу и не могу остановиться
3 — раньше я мог заплакать, но теперь этого не получается даже, когда я хочу
Л
0 — сейчас я не более раздражителен, чем обычно
1 — я раздражаюсь и досадую больше чем обычно

2 — я все время испытываю раздражительность

3 — меня уже не раздражают вещи, которые должны были бы раздражать

М

0 — я не утратил интереса к людям

1 — теперь я меньше интересуюсь людьми

2 — я утратил почти весь интерес к людям и они почти не вызывают у меня каких-либо чувств

3 — я утратил интерес к людям, их существование меня больше не заботит

Н

0 — я столь же решителен как и раньше

1 — я не так, как раньше, уверен в себе и стараюсь отложить принятие решения на потом

2 — я не решаюсь на что-либо без посторонней помощи

3 — я вообще больше не могу принимать решения

О

0 — я выгляжу не хуже чем раньше

1 — я обеспокоен тем, что выгляжу постаревшим и непривлекательным

2 — я замечаю в своей внешности устойчивые изменения, которые делают меня непривлекательным

3 — я чувствую, что моя внешность стала безобразной, отталкивающей

П

0 — я могу работать также хорошо, как раньше

1а — мне требуются дополнительные усилия, чтобы начать что-либо делать

1б — я не работаю так же хорошо, как раньше

2 — мне нужно приложить значительные усилия, чтобы заставить себя что-нибудь сделать

3 — я совсем не могу работать

Р

0 — я сплю как обычно

1 — утром я просыпаюсь непривычно усталым

2 — я просыпаюсь на 2-3 часа раньше обычного и мне тяжело засыпать

3 — я просыпаюсь раньше обычного и сплю не более 5 часов

С

0 — я утомляюсь не больше чем обычно

1 — я утомляюсь легче чем раньше

2 — я утомляюсь от любого дела

3 — я утомлен настолько, что не могу ничего делать

Т

0 — мой аппетит не хуже чем раньше

1 — мой аппетит не так хорош как раньше

2 — мой аппетит сильно ухудшился

3 — у меня вообще больше нет аппетита

У

0 — если я и потерял в весе за последнее время, то немного

1 — я потерял больше 2 кг веса

2 — я потерял больше 4 кг веса

3 — я потерял больше 6 кг веса

Ф

0 — я думаю о своем здоровье не чаще чем обычно

1 — я обеспокоен из-за болей или других ощущений в теле, или из-за расстройства желудка, или из-за запоров

2 — я настолько сконцентрирован на том, что я чувствую и как я чувствую, что думать о чем-то другом трудно

3 — я полностью погружен в свои ощущения

Х

0 — я не заметил никаких изменений в моей половой жизни

1 — моя половая активность меньше, чем раньше

2 — моя половая активность значительно снизилась

3 — я утратил половую активность

ОБРАБОТКА

Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям.

0-9 — отсутствие депрессивных симптомов

10-15 — легкая депрессия (субдепрессия)

16-19 — умеренная депрессия

20-29 — выраженная депрессия (средней тяжести)

30-63 — тяжелая депрессия

Градуально оценивается выраженность 21 симптома депрессии.

Пункты 1-13 — когнитивно-аффективная субшкала (C-A)

Пункты 14-21 — субшкала соматических проявлений депрессии (S-P)

ШКАЛА ДЕПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ПО Ю.Л. НУЛЛЕРУ, 1988)

Шкала деперсонализации Нуллера представляет собой шкалу из 15 пунктов, предназначенную специально для клинической оценки тяжести деперсонализационных и дереализационных синдромов в рамках различных психических заболеваний. В связи с особой важностью деперсонализации как одной из частых причин резистентности к терапии АД и АП, мы решили привести в приложении именно эту шкалу из множества шкал, предназначенных для оценки тяжести различных коморбидных психических патологий (так,

существуют специальные шкалы для оценки тяжести ОКР, СТР, панического расстройства, тревоги, выраженности маниакальных или психотических симптомов, но мы их здесь не приводим).

1) Отношение к близким
   - Полное исчезновение эмоционального отношения к близким — 2
   - Притупление чувств к близким — 1
   - Сохранность чувств к близким — 0
   - Повышенное чувство жалости, любви к близким — -1
2) Восприятие окружающей обстановки
   - Окружающая обстановка воспринимается как «мертвая», плоская, фрагментарная — 2
   - Окружающая обстановка воспринимается притупленно, как сквозь пленку — 1
   - Восприятие не нарушено — 0
   - Остроэмоциональное — -1
3) Восприятие природы
   - Совершенно не трогает — 2
   - Притуплено — 1
   - Не нарушено — 0
   - Остроэмоциональное — -1
4) Восприятие произведений искусства (музыки, живописи, театра, кино и т.п.)
   - Совершенно не воспринимаются — 2
   - Притуплено — 1
   - Не нарушено — 0
   - Остроэмоциональное — -1
5) Деперсонализация мышления
   - Ощущение полного отсутствия мыслей в голове — 2
   - Исчезновение ощущения понимания собеседника — 1
   - То же, но частично — 0
   - Не выявляется — -1
6) Деперсонализация памяти
   - Ощущение полного отсутствия памяти при объективной ее сохранности — 2
   - Ощущение снижения памяти — 1
   - Не выявляется — 0
   - Обострение, «эмоциональная насыщенность воспоминаний» — -1
7) Чувство знакомости
   - Все вокруг ощущается как совершенно незнакомое, впервые виденное — 2
   - Знакомые вещи узнаются не сразу, с трудом, «не совсем знакомые» — 1
   - Не нарушено — 0
   - Незнакомые люди и вещи воспринимаются как знакомые — -1
8) Эмоциональные реакции

- Отсутствие чувства обиды, злобы, сострадания, радости — 2
- Притупление эмоциональных реакций — 1
- В пределах нормы — 0
- Повышение — -1

9) Контакт с окружающими и чувство сопереживания
- Полное отсутствие ощущения контакта, чувства, способности к сопереживанию — 2
- Частичное отсутствие ощущения контакта, чувства, способности к сопереживанию — 1
- В пределах нормы — 0
- Повышение — -1

10) Самовосприятие
- Ощущение себя автоматом, куклой, «неживым», «машиной» — 2
- То же неотчетливо, ощущение автоматичности своих действий — 1
- Нормальное — 0

11) Чувство душевной боли
- Потеря чувств вызывает душевную боль — 2
- То же, но слабее — 1
- Нет чувства душевной боли — 0

12) Чувство времени
- Чувство времени отсутствует — 3
- Полная остановка времени (в настоящий момент) — 2
- Замедленное течение времени — 1
- Нормальное — 0
- Чувство ускорения времени — -1

13) Деперсонализация представления
- Невозможность воссоздать образ — 2
- Притупление образных представлений — 1
- Представления воспроизводятся нормально — 0

14) Соматопсихическая деперсонализация
- Полное отсутствие болевой, тактильной, температурной, вкусовой, проприоцептивной чувствительности, ощущения веса, чувств сна, голода и насыщения, позывов на дефекацию и т.д. — 2
- Притупление перечисленных в пункте 1 ощущений — 1
- Нет — 0

15) Интерпретация деперсонализационных ощущений
- Бред громадности, «нелепый» — 3
- Бредовая трактовка, не поддающаяся разубеждению — 2
- Бредовая трактовка, частично поддающаяся разубеждению — 1
- Нет — 0

Приведенная шкала включает практически все известные симптомы из круга деперсонализационных расстройств, и применение ее позволяет выявлять даже редкие и слабо выраженные признаки, нередко просматриваемые

при обычном клиническом обследовании. Тяжесть деперсонализации определяется суммой баллов, набранных по всем пунктам, а ее массивность — количеством пунктов, по которым отмечаются нарушения. Если они отмечаются у больного по всем (или почти по всем) пунктам, то следует говорить о тотальной или субтотальной деперсонализации. Одновременно с применением данной шкалы больных следует опрашивать по оценочным шкалам депрессивной и тревожной симптоматики, панического расстройства, психотической симптоматики, что дает врачу материал для анализа взаимосвязи между деперсонализацией, тревогой, аффективными нарушениями и паническими атаками у конкретного больного и для понимания патогенеза деперсонализации у данного больного и планирования лечения.

CONTENT

ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS 3
REVIEWS 7
DR. BYKOV'S PREFACE 11
HOW TO CONTACT AUTHORS 12
ACKNOWLEDGEMENTS 13
INTRODUCTION 17
WHAT WILL YOU FIND IN THIS BOOK? 19
WHAT WILL NOT YOU FIND IN THIS BOOK? 20
CHAPTER 1. GENERAL TERMS REGARDING DEPRESSION AND TREATMENT RESISTANCE 21
Receptors and neurotransmitters 21
Major hypotheses of the pathogenesis of depressive states 24
Some alternative theories of the pathogenesis of depressive disorders 26
The definition of Treatment Resistant Depression (TRD) 27
Major classifications of TRD 29
Major causes of pseudo-resistance 32
Stages of therapeutic resistance 35
Multi-axis classification of depressive states 35
Some examples of multi-axis diagnosis formulation 36
Clinical morbidity of TRD 37
Differential diagnosis of TRD 41
CHAPTER 2. GENERAL ISSUES OF TRD TREATMENT 44
Antidepressants as most important pharmacological agents for TRD treatment 44
Tricyclic antidepressants (TCA) 44
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) 48
Selective serotonin and norepinephrine inhibitors (SNRI) 54
Monoamine oxidase inhibitors (MAOI) 57
Other and atypical antidepressants 61
Concept of therapeutic remission 64
Basic recommendations for the treatment of TRD 69
CHAPTER 3. BASIC STEPS TO TREAT TRD (STEPS ONE, TWO, THREE AND FOUR) 72
Step One: Prophylaxis of TRD, or how to prevent the development of TRD 72
Step Two: Analyzing previous therapy in cases where treatment resistance has been suspected (to exclude pseudoresistance) 75
Assessing patient's comorbid conditions and assigning proper treatment if required 77
Laboratory and other diagnostic workup in case of suspected or established TRD 97

Assessing doses and durations of previous antidepressive therapies ... 99
Step Three: Combining antidepressants ... 105
How does it work? ... 105
How much is it efficacious? ... 105
How much is it popular among practitioners? ... 106
Variant 1: Combining two antidepressants from different pharmacological groups ... 106
Variant 2: Combining two antidepressants from the same pharmacological group ... 111
A method to overcome therapeutic resistance: cold turkey quit from pharmacotherapy ... 113
Another method to overcome therapeutic resistance: off-label dose escalation ... 117
Step Four: Changing antidepressant ... 117
If the first antidepressant has been TCA ... 117
If the first antidepressant has been SSRI ... 118
If the first antidepressant has been MAOI ... 118
If the first antidepressant has been SNRI ... 119
CHAPTER 4. AUGMENTATION (STEP FIVE) ... 120
Mood stabilizers ... 122
Lithium salts ... 122
Antiepileptic medications ... 124
Calcium channel blockers ... 128
Dopamine antagonists and agonists ... 129
Dopamine antagonists (Antipsychotics) ... 129
Dopamine agonists and indirect dopaminergic stimulants ... 133
Psychostimulants ... 136
Cardiovascular medications ... 139
Bèta-adrenergic blockers ... 139
Bèta-adrenergic stimulants ... 140
Alpha-adrenergic blockers ... 140
Rauvolfia alkaloids ... 141
Angiotensine converting enzyme inhibitors ... 143
Cardiac glycosides ... 144
NMDA agonists and antagonists ... 144
NMDA agonists ... 145
NMDA antagonists ... 145
Hormones and antihormones ... 147
Thyroid hormones ... 147
Reproductive sex hormones ... 149
Corticosteroids and their antagonists ... 152
Pineal gland hormones ... 156

Peptide hormones 157
Antiinflammatory and immunomodulator medications (NSAIDs and immunomodifiers) 160
Inhibitors of prostaglandine biosynthesis 160
Immunomodulators 162
Central anticholinergic and cholinergic medications 163
Anticholinergic medications 163
Choline esterase inhibitors 164
Opioids and opioid antagonists 165
Opioids 165
Opioid antagonists 167
Agonists and antagonists of nicotinic receptors 168
Fatty acid amide (FAA) system agonists and antagonists 169
FAA system agonists 170
FAA system antagonists 170
Anxiolytics and hypnotics 170
Benzodiazepine derivatives 171
Nonbenzodiazepine anxiolytics and hypnotics 171
Nootropic and neurometabolic medications 173
Adaptogenic medications 174
Complexones 175
Nutrients 176
Major mineral elements 176
Micronutrients 180
Vitamins 182
Omega-3 polyunsaturated fatty acids 188
Amino acids 189
Antioxidants 191
Other augmentation agents 192
St. John's Wort 192
NK_1 antagonists 192
Glycine receptor antagonists (strychnine and its analogues) 193
CHAPTER 5. NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT METHODS (STEP SIX) 206
Electroconvulsive therapy 208
Introduction 209
Mechanism of action 210
Application technique 211
ECT timeline 212
Indications and contraindications 212
Major side effects and complications of ECT 213
Combining ECT with psychopharmacotherapy 214
Efficacy of ECT in cases of TRD 214

Transcranial magnetic stimulation 215
Mechanism of action 215
Therapeutic efficacy 215
Application technique 216
Side effects and complications 217
Magnetic convulsive therapy 218
Application technique 219
Therapeutic efficacy 219
Deep brain stimulation 219
Mechanism of action 219
Application technique 219
Therapeutic efficacy 220
Vagus nerve stimulation 220
Mechanism of action 220
Therapeutic efficacy 220
Application technique 221
Side effects and complications 221
Transcranial low-current electrostimulation 222
Transcranial electrostimulation 222
Micropolarisation 222
Hyperbaric oxygen therapy 223
Therapeutic efficacy 223
Mechanism of action 224
Indications 224
Dosing and application technique 224
Contraindications 224
Dosed hypoxia 225
Mechanism of action 225
Therapeutic efficacy 225
Application technique 225
Contraindications 226
Fasting and dieting 226
Mechanism of action 226
Application technique 226
Indications 227
Contraindications 227
Therapeutic efficacy 227
Efferent therapies 227
Laser blood irradiation 227
Plasmapheresis 229
Hemosorbtion and other detoxification methods 231
Ultraviolet irradiation 231
Ultraviolet skin irradiation 231

Ultraviolet blood irradiation 232
Extracorporal pharmacotherapy 232
Chronobiological therapies 233
Sleep deprivation 233
Light therapy 235
Narcotherapy (isoflurane, sevoflurane, nitrous oxide, ketamine, propofol, xenon) 238
Craniocerebral hypothermia 242
Therapeutic efficacy 242
Mechanism of action 242
Application technique 242
Side effects and complications 244
Physical activity and sports 245
Cold water treatment and other hydrotherapeutic procedures 246
Yoga, tsi-gun, meditative technics 247
Yoga 247
Tsi-gun 247
Meditative technics 247
Acupuncture 248
Massage 249
Psychotherapy 250
Limitations of psychotherapy 251
Cognitive-behavioral therapy 252
Interpersonal psychotherapy 253
Hypnosis 253
Neurosurgical methods (psychosurgery) 254
Surgery variations used in psychosurgery 255
Therapeutic efficacy 256
Indications for psychosurgery 256
Side effects and complications 257
Occasional but effective treatment methods 257
CHAPTER 6. TREATMENT OF TRD IN SPECIAL PATIENT GROUPS 259
Treatment of TRD in children and teenagers 259
Statistics and distinctive features of depressions in childhood and adolescence 259
Diagnostic workup in childhood psychiatry 260
Pharmacotherapeutic considerations in childhood and adolescence based on their unique anatomic and physilogic differences from adults 260
General principles of TRD treatment in childhood and adolescence 261

Treatment of TRD in childhood and adolescence from the evidence-based perspective ... 263
Treatment of TRD in pregnant and breastfeeding mothers ... 266
Psychopharmacotherapy and pregnancy ... 266
Psychopharmacotherapy and breastfeeding ... 272
Treatment of TRD in elderly patients ... 273
Antidepressant choices and other therapeutic considerations in elderly ... 275
SUMMARY ... 278
APPENDICES (RATING SCALES FOR TRD) ... 282
Hamilton Depression Rating Scale ... 282
Short review of the scale clinical validation research ... 286
Practical recommendations ... 287
Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ... 287
General information ... 290
Short review of the scale clinical validation research ... 291
Practical recommendations ... 291
Hospital Depression Anxiety Scale ... 291
Interpretation ... 294
Beck Depression Inventory ... 294
Processin ... 298
Interpretation ... 298
Nuller Depersonalization Scale ... 298
CONTENT ... 302
SUMMARY ... 306
DOCTOR YURI BYKOV'S PREFACE ... 307
CONCLUSION ... 308
INDEX ... 311
REFERENCES ... 315

SUMMARY

This book covers the principles of prevention, diagnosing and treatment of TRD (treatment resistant depression). We describe the mechanism of treatment resistance development, explain prophylactics principles, differential diagnosis between genuine TRD and pseudo-TRD and between various types of long-term depression. We describe the pharmacological properties of antidepressants as key treatment agents for depression in general and TRD in particular, including practicable combinations of antidepressants of various groups, as well as principles and indication for switching from one antidepressant type to another. We also provide in detail various methods of treatment effect potentiating («augmentation») when antidepressant monotherapy is insufficient. Furthermore, most commonly known methods of non-pharmacological treatment of TRD are summarized, as well as specifics of the treatment of TRD in special patient groups (pregnant and nursing women, children and teenagers, elderly, patients with comorbid psychiatric pathologies).

This book is oriented for psychiatrists, addiction psychiatrists, neurologists and intensivists.

DOCTOR YURI BYKOV'S PREFACE

We were proud to learn that our first book «Treatment resistant depressions», that was published in 2009, had not gone unnoticed by both the medical faculty and our patients. Our further communication with readers and the number of reviews we received proved that we had brought up a very important issue. However, most of the given feedback contained questions on treatment resistant depressions (TRD) and was beyond the coverage of our first monograph. After having reviewed recent available sources, we found that our first work actually encompassed yet a small part of today's experience in this most interesting subject. In other words, the monograph we had published brought up more questions than answers. Hence, practicing doctors trying to fight TRD might have found our first book uneasy to use. Given this, our new target was to expand on the issue of TRD, to present it as close to practical guidelines as possible, and therewith to facilitate the work of specialists who deal with such complicated patients.

Taking into account the readers' feedback, first we would like to respond to the most frequently asked question: «Why would an intensivist talk about depressions?» True, anesthesiology is our major daytime job, but let us remind that in the ideal world complicated mental cases should be treated not by «intensivists» but by «psycho-intensivists». Such specialization has become a necessity as supported by scientific evidence [A.I. Nelson, 1999] and specialists usually do two majors — as intensivists and psychiatrists. The author of the first book is no exception. Without an anesthesiologist's ensuring concurrent expert anesthetic support, a large number of non-pharmacological treatment methods for TRD (e.g. electroconvulsive therapy [ECT], atropine coma therapy, plasmapheresis) would be impossible to carry out. Also, an anesthesiologist would describe such procedures from a different angle than a psychiatrist.

As most of our new book content does cover issues traditionally attributed to classical psychiatry, namely psychopharmacotherapy, we decided to add two experts to our writing team: Maxim Reznikov, M.D., Ph.D. in medical sciences and psychiatrist (Russia), and Roman Bekker, a distinguished expositor of medical science (Israel). Hence, our new book truly has international authorship. We hope that after reading this book a reader will have fewer questions than after reading the first. Still, we are always open to any fair criticism that, as experience proves it, would only be beneficial for the quality of the information presented.

CONCLUSION

To conclude this work, we would like to summarize its content. TRD is essentially a build-up of various nosologies. Neither the diagnosis of TRD in general, nor nosologic classification of such conditions, nor diagnostic criteria, treatment methods or treatment protocols have been officially approved. This factor greatly hampers practicing physicians in diagnostics, differential diagnostics and therapy, which they would intend for their patients.

The term of treatment resistant depressions was introduced into scientific vocabulary in 1970's, and today's definition of TRD was first used in 1974. The fist TRD classifications are also attributed to that time, nowadays they are counted by dozens. The experience in and studies of TRD cases allow to establish a principal TRD classification widely used today, according to which such-like conditions can be divided into pseudoresistance, primary (genuine) treatment resistance, secondary (relevant) treatment resistance and negative treatment resistance (intolerance). The world-wide most accepted classification of treatment resistance depressions is now considered to be the «five-step model» introduced by M. E. Thase and A. J. Rush in 1997. However, there is still no uniform definition of TRD and no generally accepted criteria for its diagnosis. Clinical implications of such-like conditions can also be very diverse, so we tried to focus on the case development specifics and characteristic clinical signs of most frequently observed TRD variations. To differentiate TRD diagnostics, first and foremost, one should exclude possible causes of pseudoresistence (e.g. comorbid psychotic, neurological, addiction-related or general somatic pathologies) and distinguish TRD from other variants of depression hard to jugulate, particularly heavy, long-term or chronic depression.

The principal pharmacological agents for TRD treatment are antidepressants, namely Tricyclic Antidepressant, Geteroicyclic Antidepressant, Monoamine Oxidase Inhibitor, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors and non-typical antidepressants. Each antidepressant class has its own characteristic strong and weak aspects that must be taken into consideration when treating both «uncomplicated» and resistant depressions. When evaluating the efficacy of prescribed antidepressants one must consider possible treatment outcomes: treatment response, complete or partial remission, complete clinical remission and complete recovery; the target being complete clinical remission and zero recurrence of any psychopathological symptoms as minimum (actually the key objective of any psycho-pharmacological treatment in general) and, in the ideal world, complete recovery of the patient's social functions. The major principles to be observed for TRD treatment are expedience, stage-by-stage approach (Stages I, II, III), integrity, consecution and balanced aggressiveness of treatment strategies.

TRD case management strategies are based on the steps or stages we proposed to overcome the treatment resistance, where each new step implies completing or skipping the preceding one. However, the proposed pattern is not a dogma and in some cases stages can be interchangeable or combined. Step One implies TRD prevention, i.e. proper examination and treatment of newly-admitted depression cases. The «better safe than sorry» principle is used, when estimating the required scope

of initial examination, evaluation of the depression severity and clinical relevance of disclosed comorbid somatic, neurological and endocrine disorders. This may entail originally more aggressive treatment strategies in terms of antidepressant dosage and earlier implication of antidepressant combinations and potentiating strategies, subject to indications, even in newly-admitted cases.

At Step Two, for a patient with suspected TRD, the current therapy performed should be analyzed in terms of prescribed treatment dosage, duration and adequacy to the clinical picture and nosological entity of the depression, therewith trying to exclude most frequent reasons for pseudo-resistance. Also, at Step Two, a patient must be examined more thoroughly for comorbid psychic, addiction-related, neurological and general somatic pathologies. This would be important as depressions can be secondary or concomitant to a comorbid pathology (e.g., somatogenic depressions) or vice versa (psychosomatics or somatized depressions), which would exacerbate depressive conditions, contribute to development of treatment resistance and mislead practicing therapists. When excluding a concomitant pathology, a key issue would be an assessment of the required laboratory and diagnostic tests, with consideration of the patient's age, and the scope of side effects of the medication one intends prescribing. Special attention needs to be given to the endocrine profile and vitamin/mineral deficiency, as these deficiencies may be frequent cause of treatment resistance. When expanding on this Stage we also provided our recommendations on the treatment duration and antidepressants dosage for TRD patients.

The following Step Three includes a combination of various antidepressants classes and even different pharmacological groups (e.g., Tricyclic Antidepressant/Tetracyclic Antidepressant+Selective Serotonin Reuptake Inhibitor /Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors, Tricyclic Antidepressant+Monoamine Oxidase Inhibitor, Monoamine Oxidase Inhibitor+Selective Serotonin Reuptake Inhibitor /Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor+Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor /Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors+non-typical antidepressant). With no evidence to prove its efficacy, a combination of antidepressants within one group (e.g., of two tricyclic antidepressants) is not recommended. The description of this stage also includes details of the «abrupt withdrawal of psychotropic agents» and «zigzag» methods.

Step Four features the switching antidepressant therapy. Here, the treatment strategy depends on the antidepressant prescribed originally, hence, prompting the best method of switching to another antidepressant of a suitable agent or a pharmacological group. It stands to mention that Steps 3 and 4 are interchangeable (if required) and the sequence would depend on the particular case. For instance, with zero therapy effect of the maximal dose or patient's intolerance of the prescribed antidepressant, the most reasonable solution is to change the antidepressant; with any partial effect, a better strategy would be combining (adding another antidepressant) or potentiating the antidepressant with other pharmacological agents.

Step Five (with zero therapy effect from various classes or combinations of antidepressants) implies resorting to «augmentations» — pharmacological agents able to enhance the antidepressants effect, or possessing antidepressant qualities while

not being proper antidepressants, or impacting other stages in the expected depression pathogenesis. Today, we can select from a wide range of medication with a described efficacy. The most popular and best supported with case studies of augmentation strategies, is addition of lithium, atypical antipsychotics and thyroid hormones. When selecting an augmentation, one should keep in mind the predictors of their possible prescription efficacy characteristic for each augmentation type. Please note: Step Six can be interchangeable with Steps Three and Four if required (e.g. if a more thorough examination proves the case to be within the so-called «bipolar range», then prescribing lithium as augmentation would have more priority and better chances of a desired effect than changing or combining antidepressants).

Step Six describes non-pharmacological methods of TRD treatment. This Step is often included when an antidepressant or antidepressant combinations with further addition of potentiating agents prove to be not sufficient. However, most of non-pharmacological methods described can be applied (given social indications, patient's request or objective severity of the case where prompt effect is required) at any treatment stage combined with antidepressant and other medications. This would be particularly common for well-supported methods like electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. The methods we described have different case evidence — from Randomized clinical research to expert evaluation and hypotheses for feasible efficiency. When selecting non-pharmacological methods, one should take into account patient's ascertained nosological form of depression, clinical course, patient's age, and comorbid background that can be the reason for restricting a selected treatment method.

A separate chapter has been given to thymoanaleptic therapy for patients of different age groups and for pregnant and nursing women. For instance, the specifics of the treatment of children and teenagers include increased risks of complications of the prescribing antidepressants, as even a small error may lead to the development of pseudo-resistance; here we offer several recommendations for the most appropriate choice of antidepressants and non-pharmacological therapy methods. We also give special attention to depression in case of pregnant and nursing women, as their condition would influence the choice and dosage of antidepressants and other pharmacological agents, plus non-pharmacological therapy methods. Elderly patients, given their physiology and complicated comorbid profile, also require special attention when prescribing psychopharmacotherapy and non-pharmacological therapy methods.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

5-гидрокситриптофан 190
L-дофа 134
L-триптофан 189
NMDA-агонисты 145
NMDA-антагонисты 145
S-аденозил-метионин 190
А-адреноблокаторы 140
Акинетон 164
Альдостерон 152
Амантадин 134
Аминоглютетимид 156
Аминокислоты 189
Андрогены 150
Анксиолитики 170
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов 152
Антагонисты системы амидов жирных кислот 170
Антагонисты субстанции NK
Антидепрессанты 44
Апрепитант 192
Арипипразол 132
Атипичные антипсихотики 131
Атропина сульфат 164
Атропинокоматозная терапия 164
Ацетилцистеин 145
Бензодиазепины 171
Блокаторы биосинтеза простагландинов 160
Блокаторы кальциевых каналов 128
Бромокриптин 135
Буспирон 171
В-адреноблокаторы 139
Вальпроаты 127
Верапамил 128
Вигабатрин 128
Витамин D 182
Витамин B_1 184
Витамин B_{12} 186
Витамин B_6 185
Витамин B_8 185
Витамин B_9 186
Витамин Е 191
Витамины 182
Габапентин 126
Галантамин 165

Гидроксизин 172
Гипербарическая оксигенация 223
Гипнотики 170
Глубокая стимуляция мозга 219
Глюкокортикоиды 143
Гормоны щитовидной железы 147
Дезоксикортикостерон 152
Дексаметазон 155
Декстроамфетамин 138
Депривация сна 233
Дифференциальная диагностика 41
Дозированная гипоксия 224
Донепезил 165
Дофаминергические агонисты 133
Дофаминергические антагонисты 129
Железо 181
Закаливание 246
Замена антидепрессанта 117
Зипрасидон 132
Зонисамид 128
Иммуномодуляторы 162
Ингибиторы ацетилходнэстеразы 165
Ингибиторы моноаминооксидазы 57
Инсулин 158
Йога 247
Йохимбин 141
Калий 177
Карбамазепин 125
Кветиапин 133
Кетамин 146
Кетоконазол 155
Классификации 29
Клинические проявления 37
Комбинация антидепрессантов 106
Коморбидный фон 77
Краниоцеребральная гипотермия 241
Лазерное облучение крови 227
Ламотриджин 124
Леветирацетам 127
Лечебный наркоз 238
Литий 122
Магний 176
Магнито-судорожная терапия 218
Макроэлементы 176
Массаж 249

Мелатонин 156
Мемантин 145
Метилфенидат 138
Метирапон 156
Микроэлементы 180
Минералокортикоиды 152
Мифепристон 156
Модафинил 137
Налоксон 167
Налтрексон 167
Небензодиазеиновые транквилизаторы 171
Нейрометаболические препараты 172
Нимодипин 129
Ноотропы 172
Нормотимики 122
Одномоментная отмена антидепрессантов 113
Окситоцин 157
Оланзапин 131
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 188
Опиоидные антагонисты 165
Опиоиды 165
Определение ТРД 27
Перголид 134
Пиндолол 139
Плазмаферез 228
Потенцирующие агенты 120
Прегабалин 126
Преднизолон 155
Препараты зверобоя продырявленного 192
Противоэпилептические препараты 126
Псевдорезистентность 31, 75
Психостимуляторы 136
Психотерапия 250
Психохирургия 254
Резистентность 28, 30, 33, 36
Ривастигмин 165
Рисперидон 131
Светотерапия 235
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина 48
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
и норадреналина 53
Сиднокарб 138
Скополамина гидробромид 163
Соматотропин 159
Спиронолактон 153

Стимуляция блуждающего нерва 220
Терапевтически резистентные депрессии
Тестостерон 150
Тиагабин 128
Тироксин 148
Типичные антипсихотики 130
Топирамат 127
Транскраниальная магнитная стимуляция 214
Трийодтиронин 147
Трициклические антидепрессанты 44
Ультрафиолетовое облучение 231
Физическая активность и спорт 245
Флудрокортизон 153
Холодные обливания 246
Хром 181
Центральные холиноблокаторы 163
Цигун 247
Циклосерин 145
Цинк 180
Экстракорпоральная фармакотерапия 232
Электросудорожная терапия 208
Эстрогены 149

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1) Абриталин Е. Ю. Применение электросудорожной терапии при фармакорезистентных депрессивных расстройствах // Сибирский вестник психиатрии и наркологии, 2010. — № 5(62). — С. 22–25.
2) Корзенев А.В., Абриталин Е.Ю. Преодоление резистентности депрессивных расстройств методом нейроэлектростимуляции // Бюллетень СО РАМН. — 2010. — Т. 30, № 5. — С. 30–34.
3) Абриталин Е. Ю. Применение эфферентной терапии при фармакорезистентных депрессивных расстройствах / Е. Ю. Абриталин, В. К. Шамрей, А. Н. Бельских // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 7(112). — С. 7–11.
4) Абриталин Е. Ю. Фармакорезистентные депрессивные расстройства (патогенетическая диагностика и лечение). Дис. … док. мед. наук, СПб. — 2011.
5) Аведисова А. С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом. Психиатрия и психофармакотерапия. — 2011. — № 1(13). — С. 12-18.
6) Авруцкий Г. Я., Гурвич И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний, 1974. — 471 с.
7) Авруцкий Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных (руководство для больных). — 1981. — 496 с.
8) Андрусенко М. П., Морозова М. А. Комбинация антидепрессантов и нейролептиков при лечении аффективных расстройств и шизофрении: показания к назначению, побочные эффекты и осложнения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2000, № 11(100). — С. 60–66.
9) Арана Дж., Розенбаум Дж. Фармакотерапия психических расстройств / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2004. — 416 с.
10) Арушанян Э. Б. Антидепрессанты (в вопросах и ответах). — Ставрополь. — Издательство СГМА, 2002. — 336 с.
11) Арушанян Э. Б. Психофармакология, Т. 2. Ставрополь, Издательство СтГМА. 2008. — 600 с.
12) Бабенков Г. И., Гурвич В. Б., Зомров Г. К., Николаев Ю. С. Медико-биологические основы разгрузочно-диетической терапии психически больных, — Ташкент, Медицина, 1981. — 118 с.
13) Бабийчук Г. А., Шифман М. И., Марченко В. С. Влияние гипотермии на захват нейромедиаторов синаптосомами // Украинский биохимический журнал, 1985. — № 2 (57). — С. 87–89.
14) Банщиков В. М., Невзорова Т. А. Психиатрия. М.: Медицина, 1969. — 344 с.
15) Боев И. В., Заиров Г. К., Полищук Ю. И. Разгрузочно-диетическая терапия затяжных неврозов и невротического развития личности. — Ставрополь, 1984. — 132 с.
16) Божко Г. Х., Царицынский В. И., Стрелянская Е. И. Таранская А. Д. Действие света повышенной интенсивности на экскрецию катехоламинов у больных с депрессиями // Журнал невропатологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1996 № 1(96). — С. 58 — 60.
17) Бриченко В. С., Куприянова И. Е. Скороходова Т. Ф. Применение адаптогенов растительного происхождения в сочетании с ТЦА у больных с психогенно депрессией // актуальны проблемы фармакологии и поиск новых лекарственных препаратов. Томск, 1986. — Т. 2. — С. 58–60.
18) Бунятян А. А., Рябов Г. А., Маневич А. З. Анестезиология и реаниматология. М, «Медицина», 1977. — 432 с.
19) Бурно М. Е. Клиническая психотерапия. — М.: Академический проспект, 2000. — 800 с.
20) Быков Ю. В. К вопросу об истории применения длительного наркоза в психиатрии (краткий ретроспективный анализ). Опубликовано на вэб сайте http://www.psychoreanimatology.org. Доступ к статье проверен 08.02. 2012.
21) Быков Ю. В. Резистентные к терапии депрессии. Ставрополь, 2009. — 77 с.
22) Быков Ю. В., Нельсон А. И. Атропинокоматозная терапия: взгляд на проблему (обзор литературы). Опубликовано на вэб сайте http://www.psychoreanimatology.org. Доступ к статье проверен 08.02. 2012.

23) Вазагаева Т. И. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и психотерапии у больных депрессивными расстройствами // Российский психиатрический журнал, 2009. — № 6. — С. 58–65.
24) Гайдар Б. В., Аничков А. Д., Вовин Р. Я. и др. Современное состояние проблемы и опыт использования нейрохирургических методов в комплексном лечении малокурабельных психических больных. Сообщение 1 // Социальная и клиническая психиатрия. — 2002. — № 4(12). — С. 51–56.
25) Гаранян Н. Г., Васильева М. Н. Личностные характеристики больных рекуррентной депрессией, резистентных к медикаментозному лечению // Сибирский психологический журнал. 2009. — № 31. — С. 27–32.
26) Гладышев О. А. Лечение больных шизофренией с адинамической депрессией методом внутривенного лазерного облучения крови // Эндогенная депрессия. — Иркутск, 1992. — С. 29–30.
27) Гурвич В. Б. Применение разгрузочно-диетической терапии в комплексной терапии реактивных психогенных депрессий с утратой близкого человека в позднем возрасте // Социальная и клиническая психиатрия. —2002. — № 1(12). — С. 63–68.
28) Давыдов А. Т., Бельских А. Н., Сизов Д. Н., Гард И.С. Терапевтическая резистентность у больных психиатрического профиля и тактика выбора метода эфферентной терапии // Эфферентная терапия. 2003, № 1 (9). — 75 с.
29) Дикая Т. А. Затяжные и хронические эндогенные депрессии (вопросы психопатологии, клиники и нозологическая оценка). Дис. … канд. мед. наук, Москва. — 2005.
30) Евстегнеев Р. А. Психиатрия в общей медицинской практике: Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 592 с.
31) Зинина А. И. Сравнительный анализ «чистых» депрессий и депрессивных состояний коморбидных с личностными расстройствами у женщин // Российский психиатрический журнал. — 2001, № 2. — С. 35–41.
32) Зорин В. Ю. Формирующиеся в условиях стресогенной ситуации затяжные депрессивные состояния // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1996. — № 6(96). — С. 23–27.
33) Зубарева О. Е., Ефремов О. М., Симбирцев А. С., Клименко В. М. Интерлейкин-1ß и депрессивные состояния // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова, 2001. — № 10(87). — С. 1450–1456.
34) Иванец Н. Н., Тюльпин Ю. Г., Чирко В. В., Кинкульчина М. А. Психиатрия и наркология: учебник. — М.: ГЭОТАР — Медицина, 2006. — 832 с.
35) Израэль Е. Н. Психические нарушения при хронической марганцевой интоксикации // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1981. — № 5 (81). — С. 105–108.
36) Капилетти С. Г. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и плазмафереза в терапии депрессивных и обсессивно-ком-пульсивных расстройств. Дисс. .. .канд. мед. наук. — Москва, 2003. — 162 с.
37) Каримулаев И. А., Мосолов С. Н. Метод адаптации к периодической нормоборичексой гипоксии в терапии эндогенных депрессий // Аффективные и шизоаффективные психозы, под ред. Г. П. Пантелеева и М. Я. Цуцульковской, М. — 1988. — С. 998.
38) Катков А. Л., Юнусов М. Р., Сандыбаева Р. К. Оценка методов интенсивной терапии эндогенных психотических состояний // Здравоохранение Казахстана, 1990. — № 1(552). — С. 55–57.
39) Кекелидзе З. И., Тваладзе М. Г., Чечелашвили А. Л., Чехеидзе М. А. Роль и место инфузий облученной ультрафиолетом аутокрови в лечении депрессивных состояний // Социальная иклиническая психиатрия, 1993. — № 3. — С. 88–95.
40) Козловский В. Л. Лекарственная резистентность в психиатрии — проблема патофизиологии или фармакологии? Неврология и психиатрия. 2009. — № 1. — С. 85–89.
41) Колупаев Г. П., Картепищев А. В., Вернекина Н. С. Технологии лазерной профилактики рецидивов депрессивных расстройств // Военно-медицинский журнал. — 2007. — № 2(328). — С. 31–35.
42) Коркина М. В., Лакосина Н. Д., Личко А. Е. Психиатрия: Учебник. — М.: Медицина, 1995. — 608 с.
43) Костюкова Е. Г. Арипипразол как средство аугментации при неэффективности терапии антидепрессантами у больных с большим депрессивным расстройством // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. — № 3(20). — С. 100–106.

44) Костюкова Е. Г., Мосолов С. Н. Современные походы к диагностике, лечению и профилактике депрессий при биполярном расстройстве // Социальная и клиническая психиатрия. 2003, № 4(13). — С. 106–114.
45) Кучер Е. О. Проблема комплайенса у больных рекуррентным депрессивным расстройством. Автореферат кан. мед. наук, СПб. — 2009.
46) Левин О. С., Бойко А. Н., Нестерова О. С. и др. Влияние агониста дофаминовых рецепторов прамипексола (мирапекса) на тремор, аффективные нарушения и качество жизни у больных с болезнью Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2010. — №2. — С. 39–44.
47) Любов Е. Б. Проблема несоблюдения лекарственного режима в психиатрической практике // Социальная и клиническая психиатрия. — 2001. — № 1(11). — С. 89–101.
48) Магнитолазерная терапия в психиатрии и психоэндокринологии (научно-практическое и учебно-методическое руководство) Под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора, академика РАЕН и ЛАН Картелишева А.В. Медицинский научный и учебнометодический журнал, 2003.
49) Мазо Г. Э. Атипичные антипсихотики в лечении депрессивных нарушений // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2009. — № 3(11). — С. 32–36.
50) Мазо Г. Э. Иванов М. В. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к лечению // Психиатрия и психофармакотерапия, 2007. — № 1(9). — С. 42–45.
51) Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., Петрова Н. Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Санкт-Петербургского Университета. — 2008. — № 2(11). — С. 87–95.
52) Максимова М. Ю., Ефремов А. Г. Личностные особенности больных депрессиями юношеского возраста (диагностическое и прогностическое значение) // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 2002, № 6(102). — 9–14 с.
53) Малин Д. И. Современные подходы к проблеме интолерантности психофармакотерапии у больных эндогенными психозами // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2003. — № 1(5). — С. 38–40.
54) Малин Д. И., Костицын Н. В. Плазмаферез в сочетании с одномоментной отменой психотропных средств в лечении резистентных депрессивных состояний к больных эндогенными психозами // Социальная и клиническая психиатрия, 1993. — № 3(3). — С. 95–100.
55) Марыныч И. Н, Быков Ю. В., Нежинский Б. В. Использование электросудорожной терапии для коррекции аффективных расстройств у больных алкоголизмом с целью стабилизации ремиссии. Опубликовано на веб-сайте «Российский психореаниматологический ресурс» http://www.psychoreanimatology.org; дата публикации 2 сентября 2004. Доступ к статье проверен 08.02. 2012.
56) Машковский М. Д., Андреева Н. И., Паршин В. А. Влияние пирацетама на действие антидепрессантов (экспериментальные данные) // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1989. — № 2(89). — С. 129–131.
57) Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. — 278 с.
58) Морозов Г. В., Анохина И. П., Лужников Е. А., Чуркин Е. А. Патоморфоз психических заболеваний при лечении методом гемосорбции // Советская медицина. — 1981. — № 1. — С. 74–78.
59) Морозов Г. В., Антропов Ю. Ф., Асанова Л. М., Шканов С. М. Лечение невротической депрессии с помощью крайне высоких частот электромагнитного излучения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Сеченова, 1996. — № 6(96). — С. 28–32.
60) Мосолов С. Н. Клиническое применение современных антидепрессантов, СпБ, Медицинское информационное агенттво, 1995. — 568 с.
61) Мосолов С. Н., Холмогорова А. Б., Цукарзи Э. Э. и др. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и циклической транскраниальной магнитной стимуляции // Социальная и клиническая психиатрия. — 2006. — № 2. — С. 47–51
62) Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Ильин С. А. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. — 2008. — № 2. — С. 73–79.

63) Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Маслеников Н. В. Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией. Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2010. — № 2. — С. 14–18.
64) Нельсон А. И. Клинико-организационная модель подразделений интенсивной терапии и реанимации в структуре психиатрических больниц. Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
65) Нельсон А. И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. — М.; БИНОМ. Лаборатория знаний; 2005. — 368 с.
66) Нечипоренко В. В., Сизов Д. Н., Давыдов А. Т., Койстрик К. Н. Немедикаментозные методы преодоления высокой терапевтической резистентности в психиатрической практике // Российские медицинские вести. — 1997. — № 2(2). — С. 59–65.
67) Нуллер Ю. Л. Клиническая психофармакология: состояние и перспективы // Обозрение психологии и медицинской психологии. — 1991. — № 2. — С.26–32.
68) Нуллер Ю. Л. Депрессия и деперсонализация — Л.: Медицина, 1981. — 207 с.
69) Нуллер Ю. Л., Михаленко И. И. Аффективные психозы.— Л.: Медицина 1988. — 264 с.
70) Обухов Г. А. Применение В-адреноблокаторов в неврологической и психиатрической практике // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1981. — № 5(81). — С. 746–753.
71) Останков С. Б. Электросудорожная терапия опиоидной зависимости. Дис. … канд. мед. наук. Томск, 2002.
72) Охапкин А. С. Психические нарушения при хронической ртутной интоксикации. Дис. … канд. мед. наук, Ленинград. — 1974.
73) Пантелеева Г. П., Борисова К. Е. Михайлова Н. М. Лечение новерилом больных с терапевтически резистентными депрессиями (сравнительная оценка методик внутривенно капельного введения) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 1984. — № 8(84). — С. 1221–1226.
74) Петухов В. В. Затяжные депрессии (структура, терапевтическая динамика, прогноз) Дис. … канд. мед. наук. — М., 2005.
75) Подкорытов В. С., Чайка Ю. Ю. Депрессии: современная терапия. Харьков: Торнадо, 2003. — 352 с.
76) Полищук Ю. И., Гурвич В. Б., Лиманов Г. Е., Голубцова Л. И. Разгрузочно-диетическая терапия больных позднего возраста с психическими нарушениями пограничного уровня. Пособие для врачей, — М., 1995. — 16 с.
77) Пуговкина О. Д. Когнитивное функционирование и его динамика у больных терапевтически резистентными депрессиями в процессе лечения методами электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции Дисс. .. . канд. мед. наук. — М., 2006.
78) Романовская М. В. Роль индивидуально-личностного фактора при затяжных депрессивных расстройствах. Дисс. … канд. мед. наук, Москва. — 2005.
79) Ромоданов А. П., Коновалов А. Н., Кандель Э. Н., Васин Н. Я. Некоторые проблемы современной психохирургии // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, 1982. — № 1. — С. 3-7.
80) Руководство по клинической и подростковой психиатрии: пер. с англ.: / Под ред. К.С. Робсона. — М.: Медицина, 1999. — 488 с.
81) Руководство по психиатрии / Под ред. А. В. Снежневского, Т.1. М.: 1983. — 480 с.
82) Салынцев И. В. Гипноз в комплексном лечении больных героиновой наркоманией, РОМЛ, 2010 — С. 24–26.
83) Семке В. Я., Одарченко С. С. Пограничная геронтопсихиатрия. — Томск: Из-во Том. Ун-та, 2005. — 290 с.
84) Сергеев И. И. Психиатрия и наркология: учебник / И. И. Сергеев, Н. Д. Лакоскин, О. Ф. Панкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 752 с.
85) Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М.: Медицинское инфрмационное агенство, 2007. — 432 с.
86) Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. — М., 2003.
87) Снедкова Л. В. Опыт применения нифедипина для профилактики рецидивов аффективного и шизоаффективного психозов // Журнал невропаталогии и психиатрии имени С. С. Корсакова. — 1996. — № 1(Т96). — С. 61–66.
88) Справочник психиатра под ред. А. В. Снежневского. — М.: Медицина, 1974. — 384 с.

89) Стихина Н. Я., Лысков Е. Б., Ломарев М. П. и др. Транскраниальная магнитная стимуляция при невротических депрессиях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 10 (99). — С. 26–29.
90) Фищенко О. Н. Лечение обострений хронических непароксизмальных прозопалгий методами электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. Дис.. .. .канд. мед. наук. — М., 2011.
91) Чуркин А. А. Применение гипербарической оксигенации в психиатрической практике. Методические рекомендации. Опубликовано на веб-сайте НЦПЗ РАМН http://www.psychiatry.ru. Доступ к статье проверен 08.02.2012г.
92) Ядгарова Н. Ф., Ходжаева Н. И. Особенности когнитивного функционирования при терапии резистентных депрессий // Врач-аспирант. 2010. Т. 39. № 2.2. С. 336-342.
93) Abolfazli R., Hosseini M., Ghanizadeh A., et al. Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depressionDepress Anxiety. 2011;28(4):297-302.
94) Abrams R. Electroconvulsive therapy. third. New York: Oxford University Press; 2002.
95) Adawi A., Shilo L., Levy A., et al. Effect of antidopaminergic drugs on endogenous digoxin-like factor in psychiatric patients. Isr J Med Sci. 1993;29(8):466-468.
96) Adson D. E., Kushner M. G., Eiben K. M., Schulz S. C. (2004) Preliminary experience with adjunctive quetiapine in patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. Depression and Anxiety. 2004;19:121-126.
97) Agid O., Lerer B. Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2003;6: 41-49.
98) Ahn Y. M., Nam J. Y., Culver J. L. et al. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. Ann Clin Psychiatry. 2011;23(1):17-24.
99) Aiken C. B. Pramipexole in psychiatry: a systematic review of the literature. J Clin Psychiatry. 2007;68(8):1230-1236.
100) Akdeniz F., Aldemir E., Vahip S. [The role of low-dose pramipexole in the treatment of treatment-resistant bipolar depression: a case report]. [Article in Turkish] Turk Psikiyatri Derg. 2009;20(1):94-98.
101) Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F., et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. Depress Anxiety. 2009;26(7):607-611.
102) Alagiakrishnan K. Galantamine in the treatment of minor depression with mild to moderate Alzheimer's dementia in an elderly woman Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12(3): PII: PCC.09l00905.
103) Alderman C. P., Moritz C. K., Ben-Tovim D. T. Abnormal platelet aggregation associated with fluoxetine treatment. Annals of Pharmacotherapy 1992;26:1517-1519.
104) Alexopoulos G. S., Meyers B. S., Young R. S. et al. Vascular depression hypothesis // Arch Gen Psychiatr. 1997;54:915-922.
105) Alladin A. Evidence-based hypnotherapy for depression.Int J Clin Exp Hypn. 2010;58(2):165-185.
106) Allen L. B., White K. S., Barlow D. H., et al. Cognitive-Behavior Therapy (CBT) for Panic Disorder: Relationship of Anxiety and Depression Comorbidity with Treatment Outcome. J Psychopathol Behav Assess. 2010;32(2):185-192.
107) Alpert J. E., Papakostas G., Mischoulon D. et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(6):661-664.
108) Altshuler L. L., Bauer M., Frye M. A., et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. Am J Psychiatry. 2001;158(10):1617-1622.
109) Altshuler L., Cohen L., Szuba M. P., et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry. 1996;153:592-606.
110) Al-Tubuly R., Aburawi S., Alghzewi E., et al. The effect of sympathetic antagonists on the antidepressant action of alprazolam. Libyan J Med. 2008;3(2):78-83.
111) Alwan S., Reefhuis J., Rasmussen S. A., et al. Use of selective serotoninreuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. National Birth Defects PreventionStudy. N Engl J Med 2007;356(26):2684-2692.

112) Amann B., Erfurth A., Back T., Grunze H. [Severe therapy refractory depression as initial manifestation of Parkinson disease]. [Article in German] Psychiatr Prax. 1999;26(1):45-47.
113) American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2001.
114) American Psychiatric Association. Practice Guideline of Patients With Major Depressive Disorder [Revision] Am J Psychiatry. 2000;157(suppl 4):1-45.
115) Amey C. Suspected antidepressant-induced switch to mania in unipolar depression: a first-person narrativeJ Affect Disord. 2010;125(1-3):111-115.
116) Amiaz R., Seidman S. N. Testosterone and depression in men. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2008;15(3):278-83.
117) Amiaz R., Stein O., Dannon P. N., et al. Resolution of treatment-refractory depression with naltrexone augmentation of paroxetine--a case report Psychopharmacology (Berl). 1999;143(4):433-434.
118) Amsterdam J. D., Berwish N. J. (1989) High dose tranylcypromine therapy for refractory depression. Pharmacopsychiatry, 1989;22:21-25.
119) Amsterdam J. D., Berwish N. Treatment of refractory depression with combination reserpine and tricyclic antidepressanttherapy. J Clin Psychopharmacol. 1987;7(4):238-242.
120) Amsterdam J. D., Wang G., Shults J. Venlafaxine monotherapy in bipolar type II depressed patients unresponsive to prior lithium monotherapy. Acta Psychiatr Scand. 2010;121(3):201-208.
121) Anderson E. L., Reti I. M. ECT in pregnancy: a review of the literature from 1941 to 2007. Psychosom Med. 2009;71:235-242.
122) Anderson I. M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord. 2000;58(1):19-36.
123) Andrade P., Noblesse L. H., Temel Y., et al. Neurostimulatory and ablative treatment options in major depressive disorder: a systematic reviewActa Neurochir (Wien). 2010;152(4):565-577.
124) Andreazza A. C., Kauer-Sant'anna M., Frey B. N., et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: A meta-analysis. J Affect Disord, 2008;6(111):135-144.
125) Andreescu C., Glick R. M., Emeremni C. A., et al. Acupuncture for the treatment of major depressive disorder: a randomized controlled trial. J Clin Psychiatry. 2011;72(8):1129-1135.
126) Aouad M., Charlet A.,Rodeau JL., Poisbeau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3alpha-reduced neurosteroids.Pain. 200915;147(1-3):54-59.
127) Appelberg B. G., Syvälahti E. K., Koskinen T. E., et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study J Clin Psychiatry. 2001;62(6):448-452.
128) Arana G. W. Intravenous dexamethasone for symptoms of major depressive disorder [letter]. Am J Psychiatry 1991;148:1401-1402.
129) Arana G. W., Forbes R. A. Dexamethasone for the treatment of depression: a preliminary report. J Clin Psychiatry 1991;52:304-306.
130) Arana G. W., Santos A. B., Laraia M.T., et al. Dexamethasone for the treatment of depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Am J Psychiatry 1995;152:265-267.
131) Aronson R., Offman H. J., Joffe R. T., Naylor C. D. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. Archives of General Psychiatry, 1996;53:842-848.
132) Artigas F., Adell A., Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. Curr Drug Targets. 2006;7(2):139-147.
133) Arul-Anandam A. P., Loo C. Transcranial direct current stimulation: a new tool for the treatment of depression?J Affect Disord. 2009;117(3):137-145.
134) Arul-Anandam A. P., Loo C., Sachdev P. Transcranial direct current stimulation — what is the evidence for its efficacy and safety? F1000 Med Rep. 2009;1. pii: 58.
135) Arushanian E. B., Beĭer E. V. [The psychotropic properties of beta-adrenoblockers].[Article in Russian] Eksp Klin Farmakol. 1994;57(2):63-68.
136) Asarnow J. R., Porta G., Spirito A., et al. Suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the treatment of resistant depression in adolescents: findings from the TORDIA studyJ Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2011 Aug;50(8):772-781.

137) Ashton C. H., Moore P. B., Gallagher P., Young A. H. Cannabinoids in bipolar affective disorder: a review and discussion of their therapeutic potential J Psychopharmacol. 2005;19(3):293-300.
138) Asnis G. M., Chakraburtty A., DuBoff E. A. et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. Journal of Clinical Psychiatry, 1999;60:668-676.
139) Assael M., ГАМКу F., Khazan N., et al. The mechanism of the combined treatment of depression with iproniazid and reserpine. J Ment Sci. 1960;106:1021-1026.
140) Atkinson H. C., Begg E. ., Darlow B. A. Drugs in human milk: clinical pharamacokinetic considerations. Clinical Pharmacokinetics, 14, 217-40.
141) Avedisova A. S., Iastrebov D. V. [Use of anxiolytic atarax as a substitutive drug for benzodiazepine tranquilizers]. [Article in Russian] Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2007;107(3):37-41.
142) Avery D. H., Holtzheimer III P. E., Fawaz W., et al. A controlled study of repetitive transcranial magneticm stimulation in medication-resistant major depression. Biol. Psychiatry, 2006;59:187-194.
143) Axelson D. A., Perel J. M., Rudolph G., et al. Sertraline pediatric/adolescent PK-PD parameters: dose/plasma level ranging for depression. Clin Pharmacol Ther 2000;67:169.
144) Babyak M., Blumenthal J. A., Herman S., et al. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. Psychosom Med. 2000;62(5):633-638.
145) Baghai T. C., Marcuse A., Brosch M. et al. The influence of concomitant antidepressant medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy. World J Biol Psychiatry. 2006;7(2):82-90.
146) Bajbouj M., Merkl A., Schlaepfer T. E., et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(3):273-281.
147) Baldassano C. F., Ghaemi S. N., Chang A., et al. Acute treatment of bipolar depression with adjunctive zonisamide: a retrospective chart review Bipolar Disord. 2004;6(5):432-4.
148) Bambico F. R., Katz N., Debonnel G., Gobbi G. Cannabinoids elicit antidepressant-like behavior and activate serotonergic neurons through the medial prefrontal cortex. J Neurosci. 2007;27(43):11700-11711.
149) Barbee J. G., Conrad E. J., Jamhour N. J. Aripiprazole augmentation in treatment-resistant depression. Ann Clin Psychiatry. 2004;16(4):189-94.
150) Barbee J. G., Conrad E. J., Jamhour N. J. The effectiveness of olanzapine, risperidone, quetiapine, and ziprasidone as augmentation agents in treatment-resistant major depressive disorderJ Clin Psychiatry. 2004;65(7):975-81.
151) Barbee J. G., Jamhour N. J. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry. 2002;63(8):737-741.
152) Barbini B., Colombo C., Benedetti F. et al. The unipolar-bipolar dichotomy and the response to sleep deprivation. Psychiatry Res 1998;79:43 — 50.
153) Barbosa L., Berk M., Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodesJ Clin Psychiatry. 2003;64(4):403-407.
154) Bares M., Novak T., Kopecek M., et al. Is combined treatment more effective than switching to monotherapy in patients with resistant depression? A retrospective study Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(6):723-728.
155) Barker W. A., Scott J., Eccleston D. The Newcastle chronic depression study: results of a treatment regime.Int Clin Psychopharmacol. 1987;2(3):261-272.
156) Barnett S. D., Kramer M. L., Casat C. D., et al. Efficacy of olanzapine in social anxiety disorder: a pilot study. J Psychopharmacol. 2002;16(4):365-368.
157) Barowsky J., Schwartz T. L. An Evidence-Based Approach to Augmentation and Combination Strategies for: Treatment-Resistant Depression. Psychiatry (Edgmont). 2006;3(7):42-61.
158) Barrett-Connor E., von Mühlen D. G., Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo study. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:573-577.
159) Barrios C., Chaudhry T. A., Goodnick P. J. Rapid cycling bipolar disorder. Expert Opin Pharmacother. 2001;2(12):1963-73.
160) Bartz J. A., Hollander E. (2008). «Oxytocin and experimental therapeutics in autism spectrum disorders». Progress in Brain Research, 2008;170:451-462.
161) Battistella P. A., Ruffilli R., Cernetti R., et al. A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. Headache. 1993;33(1):36-39.

162) Bauer M., Adli M., Baethge C, et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. Can J Psychiatry. 2003;48(7):440-448.
163) Bauer M., Bschor T., Kunz D. et al. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depressionAm J Psychiatry. 2000;157(9):1429-1435.
164) Bauer M., Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. J Clin Psychopharmacol. 1999;19(5):427-434.
165) Baulieu E. E. Neurosteroids: a novel function of the brain. Psychoneuroendocrinology. 1998;23(8):963-987.
166) Baumann P., Nil R., Souche A., et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigationJ Clin Psychopharmacol. 1996;16(4):307-314.
167) Baumeister A. A., Hawkins M. F., Uzelac S. M. The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis. J Hist Neurosci. 2003;12(2):207-220.
168) Baune B. T. New developments in the management of major depressive disorder and generalized anxiety disorder: role of quetiapine Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(6):1181-1191.
169) Beale M. D., Arana G. W: Dexamethasone for treatment of major depression in patients with bipolar disorder [letter]. Am J Psychiatry 1995;152:959-560.
170) Beard J. L., Hendricks M. K., Perez E. M., et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. J Nutr. 2005;135(2):267-72.
171) Beasley C. M. Jr., Koke S. C., Nilsson M. E., Gonzales J. S. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysisClin Ther. 2000;22(11):1319-1130.
172) Bechter K., Bindl A., Horn M., Schreiner V. [Therapy-resistant depression with fatigue. A case of presumed streptococcal-associated autoimmune disorder]. [Article in German] Nervenarzt. 2007;78(3):338, 340-341.
173) Becker M. A, Mayor G. F, Elisabeth J. S. Psychotropic Medications and Breastfeeding. Primary Psychiatry. 2009;16(3):42-51.
174) Beckmann H., Kasper S. Serotonin precursors as antidepressive agents: a review. Fo rtschr Neurol Psychiatr 1983;51:176-182.
175) Beckmann H., Moises H. W. The cholinolytic biperiden in depression. An acute placebo controlled study. Arch Psychiatr Nervenkr. 1982;231(3):213-220.
176) Bell I. R., Edman J. S., Morrow F. D., et al. Brief communication. Vitamin B1, B2, and B6 augmentation of tricyclic antidepressant treatment in geriatric depression with cognitive dysfunction. J Am Coll Nutr. 1992;11(2):159-163.
177) Bell-Pedersen D., Cassone V. M., Earnest D. J., et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. Nat Rev Genet.2005;6:544-556.
178) Belmaker R. H., Lerer B., Zohar J. Salbutamol treatment of depression. Adv Biochem Psychopharmacol. 1982;32:181-193.
179) Benazzi F. Pemoline augmentation for resistant depression.J Psychiatry Neurosci. 1997;22(1):71.
180) Bender D. A. Non-nutritional uses of vitamin B6. Br J Nutr. 1999 ;81(1):7-20.
181) Bendtsen L., Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology. 2004;62(10):1706-1711.
182) Benedetti F., Barbini B., Lucca A. et al. Sleep deprivation hastens the antidepressant action of fluoxetine. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1997;247:100 — 103.
183) Benedetti F., Colombo C., Barbini B. et al. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. J Clin Psychopharmacol 1999;19: 240-245.
184) Benes H., Mattern W., Peglau I., et al. Ropinirole improves depressive symptoms and restless legs syndrome severity in RLS patients: a multicentre, randomized, placebo-controlled study.J Neurol. 2011;258(6):1046-1054.
185) Benkert O. [Indications for beta-receptor blockaders in psychiatry].[Article in German]Internist (Berl). 1978;19(9):542-546.
186) Benton D., Cook R. The impact of selenium supplementation on mood.Biol Psychiatry. 1991;29(11):1092-1098.
187) Berger A., Mychaskiw M., Dukes E., et al. Magnitude of potentially inappropriate prescribing in Germany among older patients with generalized anxiety disorder. BMC Geriatr. 2009;9:31.

188) Berger M., Vollmann J., Hohagen F. et al. Sleep deprivation combined with consecutive sleep phase advance as a fast-acting therapy in depression: an open pilot trial in medicated and unmedicated patients. Am J Psychiatry 1997;154:870-872.
189) Berk M., Dean O., Cotton S. M, et al. The efficacy of N-acetylcysteine as an adjunctive treatment in bipolar depression: An open label trial J Affect Disord. 2011;135(1-3):389-394.
190) Berlanga C., Ortega-Soto H. A., Ontiveros M., Senties H. Efficacy of S-adenosyl-L-methionine in speeding the onset of action of imipramine. Psychiatry Res. 1992 Dec;44(3):257-262.
191) Berlim M. T., Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. Can J Psychiatry. 2007;52(1):46-54.
192) Berlim M. T., Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. Eur Neuropsychopharmacol. 2007;17(11):696-707.
193) Berlim M. T., Turecki M. G. Using psychostimulants for treating residual symptoms in major depression. J Psychiatry Neurosci. 2007;32(4):304.
194) Berman R. M, Narasimhan M., Charney D. S. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. Depress Anxiety 1997;5:154-164.
195) Berman R. M., Cappiello A., Anand A., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000;47(4):351-354.
196) Berman R. M., Narasimhan M. , Sanacora G., et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressionBiol Psychiatry. 2000;47(4):332-337.
197) Berrocoso E., Sánchez-Blázquez P., Garzón J., Mico J. A. Opiates as antidepressants. Curr Pharm Des. 2009;15(14):1612-1622.
198) Besedovsky H. O., del Rey A., Klusman I., et al. Cytokines as modulators of the HPA axis. J Steroid Biochem Mol Biol. 1991;40:613-618.
199) Besson A., Haddjeri N., Blier P., De Montigny C. Effects of the co-administration of mirtazapine and paroxetine on serotonergic neurotransmission in the rat brain. European Neuropsychopharmacology. 2000;10(3):177-188.
200) Bilici M., Efe H., Koroglu A., et al. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. J Affect Disord, 2001;64:43-45.
201) Birkenhäger T. K., van den Broek W. W., Moleman P., Bruijn J. A. Outcome of a 4-step treatment algorithm for depressed inpatients. J Clin Psychiatry. 2006;67(8):1266-1271.
202) Birmaher B., Ryan N. D., Williamson D. E., et al. Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part II. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35(12):1575-83.
203) Blackburn I. M., Moore R. G. Controlled acute and follow-up trial of cognitive therapy and pharmacotherapy in out-patients with recurrent depression. British Journal of Psychiatry. 1997;171:328-34.
204) Blasey C. M., Block T. S., Belanoff J. K., Roe R. L. Efficacy and Safety of Mifepristone for the Treatment of Psychotic Depression. J Clin Psychopharmacol. 2011; Aug;31(4):436-440.
205) Bloch Y., Grisaru N., Harel E. V., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label studyJ ECT. 2008;24(2):156-159.
206) Bob P., Fedor-Freybergh P., Jasova D., et al. Dissociative symptoms and neuroendocrine dysregulation in depression. Med Sci Monit. 2008;14(10):CR499-504.
207) Bobo W. V., Shelton R. C. Olanzapine and fluoxetine combination therapy for treatment-resistant depression: review of efficacy, safety, and study design issuesNeuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:369-83
208) Bodani M., Sheehan B., Philpot M. The use of dexamethasone in elderly patients with antidepressant-resistant depressive illness J Psychopharmacol. 1999;13(2):196-197.
209) Bodkin J. A., Zornberg G. L., Lukas S. E., Cole J. O. Buprenorphine treatment of refractory depression. J Clin Psychopharmacol. 1995;15(1):49-57.
210) Bohrer T., Krannich J. H. Depression as a manifestation of latent chronic hypoparathyroidism.World J Biol Psychiatry. 2007;8(1):56-59.
211) Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. CNS Drug Rev. 2003;9(1):97-140.
212) Bortolotti B., Menchetti M., Bellini F., et al. Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(4):293-302.

213) Botterell E. H., Lougheed W. M., Morley T. P., Vandewater S. L. Hypothermia in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 1958;15:4-18.
214) Bottiglieri T., Laundy M., Crellin R., et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2000;69(2):228-32.
215) Bouckoms A., Mangini L. Pergolide: an antidepressant adjuvant for mood disorders? Psychopharmacol Bull. 1993;29(2):207-11.
216) Bourin M., Le Melledo J. M., Malinge M. Experimental and clinical pharmacology of psychostimulants.Canadian Journal of Psychiatry, 1995;40:401-410.
217) Boutros N. N., Gueorguieva R., Hoffman R. E., et al. 2002. Lack of a therapeutic effect of a 2-week subthreshold transcranial magnetic stimulation course for treatmentresistant depression. Psychiatry Res. 2002;113:245-254.
218) Bouwer C., Claassen J., Dinan T. G., Nemeroff C. B. Prednisone augmentation in treatment-resistant depression with fatigue and hypocortisolaemia: a case seriesDepress Anxiety. 2000;12(1):44-50.
219) Boyarsky B. K., Haque W., Rouleau M. R, Hirschfeld R. M. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. Depress Anxiety. 1999;9(4):175-179.
220) Bragin V., Chemodanova M., Dzhafarova N., et al. Integrated treatment approach improves cognitive function in demented and clinically depressed patients. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2005;20(1):21-26.
221) Brasil R. R., Soares D. V., Spina L. D., et al. Association of insulin resistance and nocturnal fall of blood pressure in GH-deficient adults during GH replacement. J Endocrinol Invest. 2007;30(4):306-312.
222) Braszko J. J., Karwowska-Polecka W., Halicka D., Gard P. R. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2003;14(4):323-343.
223) Breitbart W., Mermelstein H. Pemoline. An alternative psychostimulant for the management of depressive disorders in cancer patients Psychosomatics. 1992;33(3):352-356.
224) Brent D. A., Birmaher B. Treatment-resistant depression in adolescents: recognition and management. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2006;15(4):1015-1034.
225) Brent D., Emslie G., Clarke G., et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. JAMA. 2008;299(8):901-913.
226) Bresink I., Danysz W., Parsons C. G., Mutschler E. Different binding affinities of NMDA receptor channel blockers in various brain regions--indication of NMDA receptor heterogeneityNeuropharmacology. 1995;34(5):533-540.
227) Bressa G. M. S-adenosyl-l-methionine (SAMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies Acta Neurol Scand Suppl. 1994;154:7-14.
228) Breum L., Bjerre U., Bak J. F., Jacobsen S., et al. Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus orglucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. Metabolism. 1995;44(12):1570-1576.
229) Brichenko V. S.; Kupriyanova I. E.; Skorokhodova T. F. The use of herbal adaptogens togetherwith tricyclic antidepressants in patients with psychogenic depressions In Modern problems of pharmacology and search for new medicines; Goldsberg E.D., Ed.; Tomsk State University Press: Tomsk, USSR, 1986; Volume 2, pp. 58-60.
230) Broadhead W. E., Blazer D. G., George L. K., Tse L. K. Depression, disability days and days lost from work in a prospective epidemiologic survey. JAMA 1990;264:2524-2528.
231) Brousse G., Schmitt A., Chereau I., et al. [Interest of the use of pindolol in the treatment of depression: review]. [Article in French] Encephale. 2003;29(4 Pt 1):338-350.
232) Brown E. S., Bobadilla L., Rush A. J. Ketoconazole in bipolar patients with depressive symptoms: a case series and literature review Bipolar Disord. 2001;3(1):23-29.
233) Brown W. A., Harrison W. Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? Psychopharmacological Bulletin, 1992;28:253-256.
234) Brunello N., Alboni S., Capone G., et al. Acetylsalicylic acid accelerates the antidepressant effect of fluoxetine in the chronic escape deficit model of depression. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21(4):219-225.
235) Bschor T. Therapy-resistant depression // Expert Rev Neurother. 2010;10(1):77-86.
236) Bschor T., Adli M. Treatment of depressive disorders. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(45):782-92.

237) Bschor T., Adli M., Baethge C. et al. (2002) Lithium augmentation increases the ACTH and cortisol response in the combined DEX/CRH test in unipolar major depression.Neuropsychopharmacology, 2002;27:470-478.
238) Bschor T., Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. Acta Psychiatr Scand. 2010;121(3):174-9.
239) Buckley T. M., Mullen B. C., Schatzberg A. F. The acute effects of a mineralocorticoid receptor (MR) agonist on nocturnal hypothalamic-adrenal-pituitary (HPA) axis activity in healthy controls. Psychoneuroendocrinology. 2007;32(8-10):859-864.
240) Bueno V. F., Brunoni A. R., Boggio P. S., et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression.Neurocase. 2011;17(4):318-22.
241) Buhagiar K., Cassar J. [Methylphenidate augmentation of fluvoxamine for treatment-resistant depression: a case report and review literature]. [Article in Turkish] Turk Psikiyatri Derg. 2007;18(2):179-183.
242) Burris A. S., Banks S. M., Carter C. S., et al. A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. J Androl 1992;13297-304.
243) Burt T., Sachs G. S., Demopulos C. Donepezil in treatment-resistant bipolar disorder. Biol Psychiatry. 1999;45(8):959-964.
244) Butler L. D., Waelde L. C., Hastings T. A., et al. Meditation with yoga, group therapy with hypnosis, and psychoeducation for long-term depressed mood: a randomized pilot trial. J Clin Psychol. 2008;64(7):806-820.
245) Bylund D. B., Reed A. L. Childhood and adolescent depression: why do children and adults respond differently to antidepressant drugsNeurochem Int. 2007;51(5):246-253.
246) Bystritsky A., Kerwin L., Niv N., et al. Clinical and subthreshold panic disorder. Depress Anxiety. 2010;27(4):381-9.
247) Caberlotto L., Hurd Y. L. Neuropeptide Y Y(1) and Y(2) receptor mRNA expression in the prefrontal cortex of psychiatric subjects. Relationship of Y(2) subtype to suicidal behavior.Neuropsychopharmacology. 2001;25:91-97.
248) Calabrese J. R., Skwerer R. G., Barna B., et al. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. Psychiatry Res. 1986;17(1):41-47.
249) Caliyurt O., Guducu F. Partial sleep deprivation combined with sertaline affects subjective sleep quality in major depressive disorder. Sleep Med 2005;6:555 — 559.
250) Camus V., Kraehenbuhl H., Preisig M., et al. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? // J Affect Disord. — 2004;81(1):1-16.
251) Cappiello A., McDougle C. J., Malison R. T., et al. Yohimbine augmentation of fluvoxamine in refractory depression: A single-blind study. Biologic Psychiatry. 1995;38:765-767.
252) Carpenter L. L., Schecter J. M., Tyrka A. R., et al. Open-label tiagabine monotherapy for major depressive disorder with anxiety. J Clin Psychiatry. 2006;67(1):66-71.
253) Carta M. G., Hardoy M. C., Pilu A. et al. Improving physical quality of life with group physical activity in the adjunctive treatment of major depressive disorder. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2008;4:1.
254) Carvalho A. F., Cavalcante J. L., Castelo M. S, Lima M. C. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. J Clin Pharm Ther. 2007;32(5):415-428.
255) Cassano P., Lattanzi L., Fava M., et al. Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study.Can J Psychiatry. 2005;50(6):357-360.
256) Cassano P., Lattanzi L., Soldani F., et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. Depress Anxiety. 2004;20(3):131-138.
257) Castaneda R., Sussman N., Westreich L., et al. A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. J Clin Psychiatry. 1996;57(5):207-212.
258) Chae J. H., Nahas Z., Lomarev M., et al. A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS) J Psychiatr Res. 2003;37:443-455.
259) Charney D. S., Price L. H., Heninger G. R. Desipramine-yohimbine combination treatment of refractory depression. Implications for the beta-adrenergic receptor hypothesis of antidepressant action Arch Gen Psychiatry. 1986;43(12):1155-1161.
260) Chen F. H. [RNA-RNA in situ hybridization for the study of expression of the GST-P, c-myc and H-ras-1 genes in a malignant liver cell line, HL-178]. [Article in Chinese] Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 1992;21(2):82-84.

261) Chen J., Fang Y., Kemp D. E., et al. Switching to hypomania and mania: differential neurochemical, neuropsychological, and pharmacologic triggers and their mechanisms. Curr Psychiatry Rep. 2010;12(6):512-521.
262) Chizh B. A., Göhring M., Tröster A., et al. Effects of oral preГAMKlin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers, Br J Anaesth. 2007;98(2):246-254.
263) Choi Y. J. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. J Am Acad Nurse Pract. 2009;21(4):207-213.
264) Chouinard G., Beauclair L., Geiser R., Etienne P. A pilot study of magnesium aspartate hydrochloride (Magnesiocard) as a mood stabilizer for rapid cycling bipolar affective disorder patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1990;14(2):171-180.
265) Christmas D., Eljamel M. S., Butler S., et al. Long term outcome of thermal anterior capsulotomy for chronic, treatment refractorydepression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011;82(6):594-600.
266) Christmas D., Morrison C., Eljamel M. S., Matthews K. Neurosurgery for mental disorderAdvances in Psychiatric Treatment 2004;10:189-199.
267) Chuong C. J., Coulam C. B., Bergstralh E. J., et al. Clinical trial of naltrexone in premenstrual syndrome. Obstet Gynecol. 1988;72(3 Pt 1):332-336.
268) Chwastiak L. A., Ehde D. M. Psychiatric issues in multiple sclerosis. Psychiatr Clin North Am. 2007;30(4):803-817.
269) Chyrek R., Jabłecka A., Pupek-Musialik D., Lowicki Z. [Digoxin as a cause of chromatopsia and depression in a patient with heart failure and hyperthyroidism]. [Article in Polish] Pol Merkur Lekarski. 2000;9(50):563-564.
270) Ciccone P. E. (1987) Misuse and abuse of benzodiazepines. American Journal of Psychiatry, 1987;144:1246-1247.
271) Ciusani E., Zullino D. F., Eap C. B., et al. Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspectsJ Psychopharmacol. 2004;18(4):559-666.
272) Clark N. A., Alexander B. Increased rate of trazodone prescribing with bupropion and selective serotonin-reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. Ann Pharmacother. 2000;34(9):1007-1112.
273) Clarke G., O'Mahony S. M., Cryan J. F., Dinan T. G. Verapamil in treatment resistant depression: a role for the P-glycoprotein transporter? Hum Psychopharmacol. 2009;24(3):217-223.
274) Clausius N., Born C., Grunze H. [The relevance of dopamine agonists in the treatment of depression]. [Article in German] Neuropsychiatr. 2009;23(1):15-25.
275) Claustrat B., Brun J., David M., et al. Melatonin and jet lag: confirmatory result using a simplified protocol. Biol Psychiatry 1992;32:705-11.
276) Clayton P. J., Grove W. M., Coryell W., et al. Follow-up and family study of anxious depression. Am J Psychiatry 1991;148:1512-1517.
277) Coelho H. F., Boddy K., Ernst E. Massage therapy for the treatment of depression: a systematic review. Int J Clin Pract. 2008;62(2):325-333.
278) Coffey C. E., Lucke J., Weiner R. D., et al. Seizure threshold in electroconvulsive therapy (ECT) II. The anticonvulsant effect of ECT. Biol Psychiatry. 1995;37(11):777-788.
279) Cohen L. S., Friedman J. M., Jefferson J. W., et al. A re-evaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA 1994 Jan 12;271(2):146-150.
280) Cole J. A., Modell J. G., Haight B. R, et al. Bupropion inpregnancy and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16(5):474-484.
281) Colombo C., Benedetti F., Barbini B. et al. Rate of switch from depression into mania after therapeutic sleep deprivation in bipolar depression. Psychiatry Res 1999;86:267 — 270.
282) Comings D. E., Wu S., Rostamkhani M., et al. Association of the muscarinic cholinergic 2 receptor (CHRM2) gene with major depression in women. Am J Med Genet. 2002;114:527-529.
283) Cope E. C., Levenson C. W. Role of zinc in the development and treatment of mood disorders. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(6):685-689.
284) Coplan J. D., Tiffon L., Gorman J. M. Therapeutic strategies for the patient with treatment-resistant anxiety. J Clin Psychiatry. 1993;54:69-74.
285) Corona G., Ricca V., Bandini E., et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. J Sex Med. 2009;6(5):1259-1269.
286) 286. Corry J. J., Dhar R., Murphy T,. Diringer M. N. Hypothermia for refractory status epilepticus. Neurocrit Care 2008;9:189-197.

287) Corya S. A., Anderson S. W., Detke H. C. Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: A 76-week open-label study. Lilly Research Laboratories, Eli Lilly and Company, 2002.
288) Costei A., Kozer E., Ho T., et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002;156:1129-1132.
289) Court J. A., Piggott M. A., Lloyd S., et al. Nicotine binding in human striatum: elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. Neuroscience. 2000;98(1):79-87.
290) Cowey A. The Ferrier Lecture 2004 what can transcranial magnetic stimulation tell us about how the brain works? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005;360(1458):1185-1205.
291) Craft L. L., Freund K. M., Culpepper L., Perna F. M. Intervention study of exercise for depressive symptoms in women. J Womens Health (Larchmt). 2007;16(10):1499-1509.
292) Crane D. L. Ziprasidone as an augmenting agent in the treatment of anxiety-spectrum disorders. CNS Spectr. 2005;10(3):176-179.
293) Crimson M. L., Trivedi M., Pigott T. A., et al. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry. 1999;60(3):142-156.
294) Critchley H. D., Lewis P. A., Orth M. , et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material. Psychosom Med. 2007;69(1):17-22.
295) Curran S. Effect of paroxetine on seizure length during electroconvulsive therapy. Acta Psychiatr Scand. 1995; 92:239-240.
296) Cyranowski J. M., Hofkens T. L., Frank E, et al. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. Psychosom Med. 2008;70(9):967-975.
297) D'Aquila P. S., Collu M., Gessa G. L., Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. Eur J Pharmacol. 2000;405:365-373.
298) d'Elia G., Hanson L., Raotma H. L-tryptophan and 5-hydroxytryptophan in the treatment of depression. A review. Acta Psychiatrica Scandinavica 1978;57:239-252.
299) Daban C., Martinez-Aran A., Cruz N., Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review J Affect Disord. 2008;110(1-2):1-15
300) Dafnis E., Sabatini S. Biochemistry and pathophysiology of vanadium. Nephron. 1994;67(2):133-43.
301) Dalgleish T., Rosen K., Marks M. Rhythm and blues: the theory and treatment of seasonal affective disorder. Br J Clin Psychol. 1996;35(Pt 2):163-182.
302) Dalrymple KL, Zimmerman M. Does comorbid Social Anxiety Disorder impact the clinical presentation of principal Major Depressive Disorder? J Affect Disord. 2007;100(1-3):241-247.
303) Dalton E. J., Rotondi D., Levitan R. D., et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. J Psychiatry Neurosci. 2000;25(1):48-52.
304) Danilenko K. V., Putilov A. A. Melatonin treatment of winter depression following total sleep deprivation: waking EEG and mood correlates. Nueropsychopharmacology 2005;30:1345 — 1352.
305) Dantendorfer K., Amering M., Baischer W., et al. Is there a pathophysiological and therapeutic link between panic disorder and epilepsy? Acta Psychiatr Scand. 1995 Jun;91(6):430-2.
306) Dantzer R., O'Connor J. C., Freund G. G., Johnson R. W., Kelley K. W. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.Nat. Rev. Neurosci. 2008;9:46-56.
307) Davidson J. R. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? J Clin Psychiatry. 2006;67(1):12:20-26.
308) Davies J., Lloyd K. R., Jones I. K, et al. Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. Am J Psychiatry. 2003;160(2):374-376.
309) Davis A., Gilhooley M., Agius M., Zaman R. Suicide risk and choice of antidepressant. Psychiatr Danub. 2010;22(2):358-359.
310) de Castro J. M.Circadian rhythms of the spontaneous meal pattern, macronutrient intake, and mood of humans.Physiol Behav. 1987;40(4):437-446.
311) de Koning P. P., Figee M., van den Munckhof P., et al. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets Curr Psychiatry Rep. 2011 Aug;13(4):274-282.

312) De la Gandara J., Agüera L., Rojo J. E., Ros S. Algorithm for the management of depresión based on the antidepressant combinations proponed by the GEAA Group. Acta Psychiatrica Scandinavica.2005;112(428):36-36.
313) De La Garza R. 2nd, Asnis G. M. The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates IFN-alpha induced alterations to monoamine turnover in prefrontal cortex and hippocampus. Brain Res. 2003;977(1):70-79.
314) de Maat S. M., Dekker J., Schoevers R. A., de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. Eur Psychiatry. 2007;22(1):1-8.
315) Dé Montigny C., Grunberg F., Mayer A., Deschenes J. P. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. Br J Psychiatry. 1981;138:252-256.
316) Deicken R. F. Combined alprazolam and phenelzine treatment of refractory depression with panic attacks. Combined alprazolam and phenelzine treatment of refractory depression with panic attacks. Biol Psychiatry. 1987;22(6):762-766.
317) Deicken R. F. Verapamil treatment of bipolar depression. J Clin Psychopharmacol. 1990;10(2):148-149.
318) Deijen J. B., Arwert L. I. Impaired quality of life in hypopituitary adults with growth hormone deficiency:can somatropin replacement therapy help? Treat Endocrinol. 2006;5(4):243-250.
319) Delgado P. L. How antidepressants help depression: mechanisms of action and clinical response. J Clin Psychiatry. 2004;65(4):25-30.
320) Delle Chiaie R., Pancheri P., Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1,4-butanedisulfonate (SAMe) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studiesAm J Clin Nutr. 2002;76(5):1172S-1176S.
321) Dell'osso B., Zanoni S., Ferrucci R., et al. Transcranial direct current stimulation for the outpatient treatment of poor-responder depressed patients.Eur Psychiatry. 2011 May 27.
322) Demal U., Lenz G., Mayrhofer A., et al. Obessive-compulsive disorder and depression. Psychopathology. 1993;26:145-150.
323) Dennehy E. B., Schnyer R., Bernstein I. H., et al. The safety, acceptability, and effectiveness of acupuncture as an adjunctive treatment for acute symptoms in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2009;70(6):897-905.
324) Denollet J., Pedersen S. S. Anger, depression, and anxiety in cardiac patients: the complexity of individual differences in psychological risk. J Am Coll Cardiol. 2009;53:947-949.
325) Depression guideline panel. Depression in primary care: Volume 2, Treatment of major depression. AHCPR publication No. 93-0550. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research; 1993.
326) DeRubeis R. J., Gelfand L. A., Tang T. Z., Simons A. D. Medications versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: mega-analysis of four randomized comparisons. Am J Psychiatry. 1999;156(7):1007-1013.
327) DeRubeis R. J., Hollon S. D., Amsterdam J. D., et al. Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. Archives of General Psychiatry. 2005;62(4):409-416.
328) Devane W. A., Hanus L., Breuer A., et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. Science. 1992;258(5090):1946-1949.
329) DeVinney R., Wang H. H. Mg enhances high affinity [3H]8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin binding and guanine nucleotide modulation of serotonin-1a receptors. J Recept Signal Transduct Res. 1995;15(5):757-771.
330) Deyama T., Nishibe S., Nakazawa Y. Constituents and pharmacological effects of Eucommia and Siberian ginseng. Acta Pharmacol Sin. 2001;22(12):1057-1070.
331) D'Haese J., Camu F. Influence of propofol and methohexitone anesthesia on the cortisol response to surgery. Acta Anaesthesiol Belg. 1993;44(4):135-139.
332) D'Haese J., Camu F., Dekeyzer P. J., D'Haenen H. A. Propofol and methohexitone anaesthesia: effects on the profile of mood state. Eur J Anaesthesiol. 1994;11(5):359-363.
333) Di Fabio R., Alvaro G., Griffante C., et al. Discovery and biological characterization of (2R,4S)-1'-acetyl-N-{(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}-2-(4-fluoro-2-methylphenyl)-N-methyl-4,4'-bipiperidine-1-carboxamide as a new potent and selective neurokinin 1 (NK1) receptor antagonist clinical candidate. J Med Chem. 2011;54(4):1071-1079.
334) Di Rocco A., Rogers J. D., Brown R., et al. Treatment of advanced Parkinson's disease.Parkinsons Dis. 2011;2010:480260.

335) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders — Text Revision. DC, USA: American Psychiatric Association; 2000.
336) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association; Washington, DC: 1994.
337) Diav-Citrin O., Okotore B., Lucarelli K., Koren G. Zopiclone use during pregnancy. Can Fam Physician 2000;46:63-64.
338) DiazGranados N., Ibrahim L. A., Brutsche N. E., et al. Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorderJ Clin Psychiatry. 2010;71(12):1605-1611.
339) DiazGranados N., Ibrahim L., Brutsche N. E A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression Arch Gen Psychiatry. 2010;67(8):793-802.
340) Dietrich D. E., Emrich H. M. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. J Clin Psychiatry. 1998;59(5):51-8; discussion 59.
341) Dimitriou E. C., Dimitriou C. E. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. J Clin Psychopharmacol. 1998;18(6):465-469.
342) Dinan T. G., Lavelle E., Cooney J., et al. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. Acta Psychiatr Scand. 1997;95(1):58-61.
343) Ding Z., White P. F. Anesthesia for electroconvulsive therapy. Anesth Analg. 2002;94(5):1351-1364.
344) Djurović D., Milić-Askrabić J., Majkić-Singh N. Serum beta-endorphin level in patients with depression on fluvoxamine. Farmaco. 1999;54(3):130-133.
345) Docherty J. P., Sack D. A., Roffman M., et al. A double-blind, placebo-controlled, exploratory trial of chromium picolinate in atypical depression: effect on carbohydrate craving J Psychiatr Pract. 2005;11(5):302-314.
346) Dodd S., Horgan D., Malhi G., Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. J Affect Disorder. 2005;85:1-11.
347) Dold M., Aigner M., Lanzenberger R., Kasper S. [Efficacy of antipsychotic augmentation therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomised, placebo-controlled trials]. [Article in German] Fortschr Neurol Psychiatr. 2011;79(8):453-466.
348) Dolenc T. J., Rasmussen K. G. The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature. J ECT. 2005;21(3):165-170.
349) Duhoux A., Fournier L., Nguyen C. T., et al. Guideline concordance of treatment for depressive disorders in Canada. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2009;44(5):385-392.
350) Dunlop B. W., Crits-Christoph P., Evans D. L., et al. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2007;27(6):614-9.
351) Dunn A. L., Trivedi M. H, Kampert J. B., et al. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. Am J Prev Med. 2005;28(1):1-8.
352) Dupuy J. M., Ostacher M. J., Huffman J., et al. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(10):1417-1431.
353) Durand C., Mary S., Brazo P., Dollfus S. [Psychiatric manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report]. [Article in French] Encephale. 2003;29(6):560-565.
354) Dursun S. M., Devarajan S,, Kutcher S. The 'dalhousie serotonin cocktail' for treatment-resistant major depressive disorder.J Psychopharmacol. 2001;15(2):136-138.
355) Dwight-Johnson M., Unützer J., Sherbourne C., et al. Can quality improvement programs for depression in primary care address patient preferences for treatment? Medical Care. 2001; 39:934-944.
356) Earle B. V. Thyroid hormone and tricyclic antidepressants in resistant depressions. Am J Psychiatry. 1970;126(11):1667-1669.
357) Eastman C. I., Young M. A., Fogg L. F., et al. Bright light treatment of winter depression: a placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:883-889.
358) Eby G. A. 3rd, Eby K. L. Magnesium for treatment-resistant depression: a review and hypothesis. Med Hypotheses. 2010;74(4):649-60.
359) ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003. 361:799-808.

360) Egashira T., Inoue T., Shirai Y., et al. Adjunctive ΓAMKpentin for treatment-resistant insomnia of bipolar disorder: a case report. Clin Neuropharmacol. 2011;34(3):129-130.
361) Egashira T., Inoue T., Shirai Y., et al. Adjunctive ΓAMKpentin for treatment-resistant insomnia of bipolar disorder: a case report. Clin Neuropharmacol. 2011;34(3):129-130.
362) Egertová M., Cravatt B. F., Elphick M. R. Comparative analysis of fatty acid amide hydrolase and cb(1) cannabinoid receptor expression in the mouse brain: evidence of a widespread role for fattyacid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. Neuroscience. 2003;119(2):481-496.
363) Ehnvall A., Mitchell P. B., Hadzi-Pavlovic D., et al. Pain during depression and relationship to rejection sensitivity. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(5):375-382.
364) Eicher D. J., Wagner C. L., Katikaneni L. P., et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. Pediatr Neurol 2005;32:11-17.
365) Einarson A. Risks/safety of psychotropic medication use during pregnancy Motherisk Update 2008. Can J Clin Pharmacol. 2009 Winter;16(1):e58-65.
366) Einarson A., Bonari L., Voyer-Lavigne S., et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodoneuse during pregnancy. Can J Psychiatry 2003;48(2):106-10.
367) Einarson A., Pistelli A., DeSantis M., et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. Am J Psychiatry 2008;165(6):749-752.
368) Einarson T. R., Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14(12):823-827.
369) Elgamal S., MacQueen G. Galantamine as an adjunctive treatment in major depression. J Clin Psychopharmacol. 2008;28(3):357-359.
370) Eljamel M. S. Ablative neurosurgery for mental disorders: is there still a role in the 21st century? A personal perspective Neurosurg Focus. 2008;25(1):E4.
371) El-Mallakh R. S., Elmaadawi A. Z., Loganathan M., et al. Bipolar disorder: an update. Postgrad Med. 2010;122(4):24-31.
372) El-Shafey H., Atteya A., el-Magd S. A., et al. Tianeptine can be effective in men with depression and erectile dysfunction. J Sex Med. 2006;3(5):910-917.
373) Emanuele E., Geroldi D., Minoretti P., et al. Increased plasma aldosterone in patients with clinical depression. Arch Med Res. 2005;36(5):544-548.
374) Emrich H. M., Vogt P., Herz A. Possible antidepressive effects of opioids: Action of buprenorphine. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1982; 398:108-112.
375) Emslie G. J., Findling R. L., Yeung P. P., et al. Efficacy and safety of venlafaxine ER in children and adolescents with major depressive disorder. Presented at the 157th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; New York, NY: May 1, 2004
376) Emslie G. J., Rush A. J., Weinberg W. A., et al. Fluoxetine in child and adolescent depression: acute and maintenance treatment. Depress Anxiety. 1998;7(1):32-39.
377) Epstein C. M., Evatt M. L., Funk A., et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistantdepression with Parkinson's diseaseClin Neurophysiol. 2007;118(10):2189-2194.
378) Ernst E., Lee M. S., Choi T. Y. Acupuncture for Depression? A Systematic Review of Systematic Reviews. Eval Health Prof. 2010;34(4):403-412.
379) Esel E., Kose K., Hacimusalar Y., et al. The effects of electroconvulsive therapy on ΓAMKergic function in major depressive patientsJ ECT. 2008;24(3):224-8.
380) Evans D. W., Staab J. P., Petitto J. M., et al. Depression in the medical setting: biopsychological interaction and treatment considerations. J Clin Psychiatry 1999; 60 [suppl 4]:40-55
381) Eyles D. W., Smith S., Kinobe R., et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat. 2005;29(1):21-30.
382) Fagiolini A., Kupfer D. J. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? Biol Psychiatry 2003;53:640-648.
383) Fang C. Y., Reibel D. K., Longacre M. L., et al. Enhanced psychosocial well-being following participation in a mindfulness-based stress reduction program is associated with increased natural killer cell activity. J Altern Complement Med. 2010;16:531-538.
384) Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003;15;53(8):649-659.

385) Fava M., Alpert J., Nierenberg A., et al, Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetineJ Clin Psychopharmacol. 2002;22(4):379-387.
386) Fava M., Mischoulon D. Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues. J Clin Psychiatry. 2009;70(5):12-17.
387) Fava M., Rosenbaum J. F., McGrath P. J., et al. Lithium andtricyclic augmentation of fluoxetine treatment forresistant major depression: a double-blind, controlledstudy. American Journal of Psychiatry. 1994;151:1372-1374.
388) Fava M., Rush A. J., Trivedi M. H., et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D) studyPsychiatr Clin North Am. 2003;26(2):457-494.
389) Fava M., Kendler K. S. Major depressive disorder. Neuron. 2000;28(2):335-341.
390) Fawcett J., Kravitz H. M. Zajecka J. M., Schaff M. R. CNS stimulant potentiation ofmonoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. J Clin Psychopharmacol. 1991;11:127-132.
391) Feinberg S. S. Combining stimulants with monoamine oxidase inhibitors: a review of uses and one possible additional indication. J Clin Psychiatry. 2004;65(11):1520-1524.
392) Fernandez A., Bang S. E., Srivathsan K., Vieweg W. V. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. Anadolu Kardiyol Derg. 2007;7(3):305-309.
393) Ferrucci R., Bortolomasi M., Vergari M., et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression.J Affect Disord. 2009;118(1-3):215-219.
394) Field T., Diego M. A., Hernandez-Reif M., et al. Massage therapy effects on depressed pregnant women. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2004;25(2):115-122.
395) Field T., Hernandez-Reif M., Diego M. et al. Cortisol decreases and serotonin and dopamine increase following massage therapy. Int J Neurosci. 2005;115(10):1397-1413.
396) Findling R. L., Reed M. D., Myers C., et al. Paroxetine pharmacokinetics in depressed children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999;38(8):952-959.
397) Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. J Affect Disord. 2001;63(1-3):1-15.
398) Fink M. Electroconvulsive therapy: The forgotten option in the treatment of therapy-resistant depression. In Extein IL (Ed): Treatment of Tricyclic-Resistant Depression.Washington DC. Am Psychiatric Press 1989;137-49.
399) Fink M., Ottosson J. O. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions. Psychiatry Res. 1980; 2:49-61.
400) Fink M., Simeon J., Itil T.M., Freedman A.M. Clinical antidepressant activity of cyclazocine—a narcotic antagonist. Clin. Pharmacol. Ther. 1970;11:41-48.
401) Finnegan K. T., Terwilliger M. M., Berger P. A., et al. A comparison of the neurochemical and behavioral effects of clenbuterol and desipramine Eur J Pharmacol. 1987;134(2):131-136.
402) Finzi E., Wasserman E. Treatment of depression with botulinum toxin A: a case series. Dermatol Surg. 2006;32(5):645-649; discussion 649-50.
403) Fisfalen M. E., Hsiung R. C. Glucose dysregulation and mirtazapine-induced weight gain. Am J Psychiatry. 2003;160(4):797.
404) Fitzgerald P. B., Benitez J., de Castella A., et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment- resistant depression. Am. J. Psychiatry. 2006;163:88-94.
405) Fitzgerald P. B., Brown T. L., Marston N. A, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trialArch Gen Psychiatry. 2003;60(10):1002-1008.
406) Fluitman S. B., Heijnen C. J., Denys D. A., et al. Eletroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder Electroconvulsive therapy has acute immunological and neuroendocrine effects in patients with major depressive disorder J Affect Disord. 2011;131(1-3):388-392.
407) Foianini A., Joseph Wiegand T., Benowitz N. What is the role of lidocaine or phenytoin in tricyclic antidepressant-inducedcardiotoxicity? Clin Toxicol (Phila). 2010;48(4):325-330.
408) Folk J. W., Kellner C. H., Beale M. D., et al. Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review. J ECT. 2000;16(2):157-170.
409) Folstein S. E., Abbott M. H., Chase G. A., et al: The association of affective disorder with Huntington's disease in a case series and in families. Psychol Med 1983;13:537—542.
410) Fontaine R., Ontiveros A., Elie R., Vézina M. Lithium carbonate augmentation of desipramine and fluoxetine in refractory depression. Biol Psychiatry. — 1991;29:946-948.

411) Fornaro M., Giosuè P. Current nosology of treatment resistant depression: a controversy resistant to revision. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2010 May 4;6:20-4.
412) Franco-Bronson K. The management of treatment-resistant depression in the medically ill. Psychiatr Clin North Am 1996;19(2):329-349.
413) Frank E., Kupfer D. J., et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry. 1990;47(12):1093.
414) Frederickson C. J., Koh J. Y., Bush A. I. The neurobiology of zinc in health and disease. Nat Rev Neurosci. 2005;6(6):449-462.
415) Freeman E. W., Rickels K., Sondheimer S. J., et al. Differential Response to Antidepressants in Women With Premenstrual Syndrome/Premenstrual Dysphoric Disorder: A Randomized Controlled Trial. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:932-939.
416) Freeman E. W., Sammel M. D., Lin H., Nelson D. B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:375-382.
417) Freynhagen R., Muth-Selbach U., Lipfert P., The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. Curr Med Res Opin. 2006;22(2):257-264.
418) Fritsche M., Heller R., Hill H. Sleep deprivation as a predictor of response to light therapy in major depression. J Affect Disord 2001;207:15.
419) Frye M. A., Grunze H., Suppes T., et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depressionAm J Psychiatry. 2007;164(8):1242-1249.
420) Fujikawa T., Yokota N., Muraoka M., Yamawaki S. Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. Stroke 1996;27:2040-2042.
421) Furey M. L., Drevets W. C. Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(10):1121-1129.
422) Furey M. L., Khanna A., Hoffman E. M., Drevets W. C. Scopolamine produces larger antidepressant and antianxiety effects in women than in men. Neuropsychopharmacology. 2010;35(12):2479-2488.
423) Furukawa T. A., Streiner D. L., Young L. T. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy clinically more useful? A meta-analytic study. J Affect Disord. 2001 Jul;65(2):173-7.
424) Furukawa T. Antidepressant-benzodiazepine combination therapy. Am J Psychiatry. 1999;156(11):1840.
425) Gabriel A. Lamotrigine adjunctive treatment in resistant unipolar depression: an open, descriptive study Depress Anxiety. 2006;23(8):485-488.
426) Gajwani P., Muzina D., Gao K., et al. Awareness under anesthesia during electroconvulsive therapy treatment: Case reports. J ECT. 2006;22:158-159.
427) Gałecki P., Florkowski A. [Effectiveness of trazodone in the treatment of sexual dysfunctions]. [Article in Polish] Pol Merkur Lekarski. 2010;29(169):66-69.
428) Gallagher P., Young A. H. Mifepristone (RU-486) treatment for depression and psychosis: a review of the therapeutic implications. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006;2(1):33-42.
429) Gandaghar B. N., Kapur R. L., Kalyanasundaram S. Comparison of electroconvulsive therapy with imipramine in endogenous depression: A double blind study. Br J Psychiatry. 1982;14:367-71.
430) García-Toro M., Segura C., González A., et al. Inefficacy of burst-suppression anesthesia in medication-resistant major depression: a controlled trial. J ECT. 2001;17(4):284-288.
431) Gareri P., Segura-García C, De Fazio P, et al, Sertraline-induced rhabdomyolysis in an elderly patient with dementia and comorbidities. Ann Pharmacother. 2009;43(7):1354-9.
432) Garg P. D., Singh P., Kumar N. Classic ultra- rapid cycler bipolar disorder : a case report. Indian J Psychiatry. 1998;40(4):389-391.
433) Gelenberg A. J., Lydiard R. B., Rudolph R. L., et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. JAMA. 2000;283(23):3082-3088.
434) Genton P., Semah F., Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. Drug Saf.2006;29(1):1-21.
435) George M. S., Wassermann E. M., Williams W. A. et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. Neuroreport. 1995;6:1853-1856.
436) George M. S., Lisanby S. H., Sackeim H. A. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. Arch Gen Psychiatry. 1999;56(4):300-311.

437) George M. S., Rush A. J., Sackeim H. A., Marangell L. B. Vagus nerve stimulation (VNS): utility in neuropsychiatric disorders. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2003;6:73-83.
438) George T. P, et al. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: A preliminary study. J Clin Psychopharm. 2008;28:340-344.
439) Gerber P. A., Buhren B. A., Homey B. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. N Engl J Med. 2011;364(5):486-487.
440) Gerner R. H., Catlin D. H., Gorelick et al. Beta-endorphin. Intravenous infusion causes behavioral change in psychiatric inpatients. Arch. Gen. Psychiatry. 1980;37:642-647.
441) Ghaziuddin N., Dumas S., Hodges E. Use of continuation or maintenance electroconvulsive therapy in adolescents with severe treatment-resistant depression. J ECT. 2011;27(2):168-174.
442) Giannini A. J., Nakoneczie A. M., Melemis S. M., et al. Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania. Psychiatry Res. 2000;93(1):83-87.
443) Giavoli C., Cappiello V., Porretti S., et al. Growth hormone therapy in GH-deficient adults: continuous vs alternate-days treatment Horm Metab Res. 2003;35(9):557-561.
444) Gibbons R. D., Brown C. H., Hur K. et al, Suicidal Thoughts and Behavior With Antidepressant Treatment. Reanalysis of the Randomized Placebo-Controlled Studies of Fluoxetine and Venlafaxine Arch Gen Psychiatry. Published online February 6, 2012.
445) Giedke H., Schwärzler F. Therapeutic use of sleep deprivation in depression. Sleep Med Rev 2002;6:361 — 77.
446) Gilabert E., Rojo E. Vallejo J. Augmentation of electroconvulsive therapy seizures with sleep deprivation. J ECT. 2004;20(4):242-247.
447) Gilchrist F. J., Murray R. D., Shalet S. M. The effect of long-term untreated growth hormone deficiency (GHD) and 9 years of GH replacement on the quality of life (QoL) of GH-deficient adults. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(3):363-370.
448) Gillin J. C., Lauriello J., Kelsoe J. R., et al. No antidepressant effect of biperiden compared with placebo in depression: a double-blind 6-week clinical trialPsychiatry Res. 1995;58(2):99-105.
449) Gillin J. C., Sutton L., Ruiz C., et al. The effects of scopolamine on sleep and mood in depressed patients with a history of alcoholism and a normal comparison group Biol Psychiatry. 1991;30(2):157-169.
450) Gillman P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. Br J Pharmacol. 2007;151(6):737-748.
451) Ginzburg R., Wong Y., Fader J. S. Effect of bupropion on sexual dysfunction. Ann Pharmacother. 2005;39(12):2096-2099.
452) Girard C., Liu S., Cadepond F., et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(51):20505-20510.
453) Glassman A. H., O'Connor C. M., Califf R. M., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA. 2002;288(6):701-709.
454) Goekoop J. G., de Winter R. F., Wolterbeek R., et al. Reduced cooperativeness and reward-dependence in depression with above-normal plasma vasopressin concentration. J Psychopharmacol. 2009;23(8):891-897.
455) Goldberg J. F., Burdick K. E., Endick C. J. Preliminary randomized double-blind placebo controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression. Am J Psychiatry. 2004;161:564-566.
456) Golden R. N., Gaynes B. N., Ekstrom R. D., et al. The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders : A Review and Meta-Analysis of the Evidence. American Journal of Psychiatry. 2005;162:656-662.
457) Goldstein B. I., Shamseddeen W., Spirito A., ety al. Substance use and the treatment of resistant depression in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009;48(12):1182-1192.
458) Goodman D. Adult ADHD and comorbid depressive disorders: diagnostic challenges and treatment options. CNS Spectr. 2009;14(7 Suppl 6):5-7.
459) Goodman J., Rapaport M. H.. Treatment Options in Treatment-Resistant Depression. Primary Psychiatry. 2005;12(2):42-50.
460) Gorman J. M., Coplan J. D. Comorbidity of depression and panic disorder. J Clin Psychiatry. 1996;57 Suppl 10:34-41; discussion 42-43.

461) Goutos I., Eldardiri M., Khan A. A., et al. Comparative evaluation of antipruritic protocols in acute burns. The emerging value of ГАМКpentin in the treatment of burns pruritus. J Burn Care Res. 2010;31(1):57-63.
462) Gressier F., Khlif H., Denier C., et al. Drug-resistant major depression associated with carotid artery stenosis. Am J Psychiatry. 2011;168(4):439.
463) Griebel G., Simiand J., Serradeil-Le Gal C., et al. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the nonpeptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatmentof stress-related disorders. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(9):6370-6375.
464) Grøholt B. [Medicinal treatment of depression in children and adolescents].[Article in Norwegian] Tidsskr Nor Laegeforen. 2011;131(22):2243-2245.
465) Gross M., Nakamura L., Pascual-Leone A., Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies Acta Psychiatr Scand. 2007;116(3):165-173.
466) Grossman P., Niemann L., Schmidt S., Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. A meta-analysis. J Psychosom Res. 2004;57(1):35-43.
467) Gruber A. J., Hudson J. I., Pope H. G. The management of treatment-resistant depression in disorders on the interface of psychiatry and medicine. Psychiatr Clin North Am 1996;19(2):351-369.
468) Guaiana G., Barbui C., Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(12):CD006815.
469) Guastella A. J., Einfeld E. L., Gray, K., et al. «Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders». Biological Psychiatry. 2010; 67(7):692-694.
470) Guo J. Y., Han C. C., Liu Y. M. A Contemporary Treatment Approach to Both Diabetes and Depression by Cordyceps sinensis, Rich in Vanadium. Evid Based Complement Alternat Med. 2010;7(3):387-389.
471) Gutierrez R. L., McKercher R. M., Galea J., Jamison K. L. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. CNS Spectr. 2005;10(10):800-805.
472) Hale A. S,. Procter A. W., Bridges P. K.Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies.Br J Psychiatry. 1987;151:213-217.
473) Hallberg L., Westrin A., Isaksson A., et al. Decreased aldosterone in the plasma of suicide attempters with major depressive disorder. Psychiatry Res. 2011;187(1-2):135-139.
474) Hamilton J. D., Bridge J. Outcome at 6 months for 50 adolescents with major depression treated in a healthmaintenance organization. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999;38(11):1340-1346.
475) Hanna S., Lachover L., Rajarethinam R. P. Vitamin b(12) deficiency and depression in the elderly: review and case report. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 200911(5):269-270.
476) Hanotin C., Thomas F., Jones S. P., et al. Efficacy and tolerability of sibutramine in obese patients: a dose-ranging study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1998;22(1):32-38.
477) Hansen P. E., Ravnkilde B., Videbech P., et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation inferior to electroconvulsive therapy in treating depressionJ ECT. 2011;27(1):26-32.
478) Hansen R., Gaynes B., Thieda P., et al. Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants. Psychiatr Serv. 2008;59(10):1121-1130.
479) Harada T., Yamada K., Sakamoto K., Ishigooka J. Aripiprazole augmentation for a patient with partial remission of panic disorder. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(3):301-302.
480) Hardy S. E. Methylphenidate for the treatment of depressive symptoms, including fatigue and apathy, in medically ill older adults and terminally ill adults. Am J Geriatr Pharmacother. 2009;7(1):34-59.
481) Harley R., Sprich S., Safren S., et al. Adaptation of dialectical behavior therapy skills training group for treatment-resistant depression. Journal of Nervous and Mental Disease. 2008;196(2):136-143.
482) Harper C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe!Eur J Neurol. 2006;13(10):1078-1082.
483) Hauser R. A. Early pharmacologic treatment in Parkinson's disease. Am J Manag Care. 2010;16 Suppl Implications:S100-7.

484) Hays R. D., Wells K. B., Sherbourne C. D., et al. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses. Arch Gen Psychiatry 1995; 52:11-19
485) Hazell P. Depression in children and adolescents. Clin Evid (Online);2009. pii: 1008.
486) Hegeman J. M., Doesborgh S. J., van Niel M. C., van Megen H. J. [The efficacy of electroconvulsive therapy in adolescents. A restrospective study]. [Article in Dutch] Tijdschr Psychiatr. 2008;50(1):23-31.
487) Heiden A., Frey R., Presslich O., et al. Treatment of severe mania with intravenous magnesium sulphate as a supplementary therapy. Psychiatry Res. 1999;89(3):239-246.
488) Heimann H., 1974. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. Pharmakopsychiatr.Neuropsychopharmakol. 7 (3), 139-144.
489) Heinemann F., Assion H. J. [Panic attacks with cycloleptic course--differential diagnostic considerations in differentiating panic disorder from epileptic anxiety attacks]. [Article in German] Psychiatr Prax. 1996;23(4):192-193.
490) Hemels M. E., Einarson A., Koren G., et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2005;39(5):803-809.
491) Hendler N. H. Spironolactone prophylaxis in manic-depressive disease. J Nerv Ment Dis. 1978;166(7):517-520.
492) Henkel V., Mergl R., Allgaier A. K., Hautzinger M, et al. Treatment of atypical depression: post-hoc analysis of a randomized controlled study testing the efficacy of sertraline and cognitive behavioural therapy in mildly depressed outpatients. Eur Psychiatry. 2010 Dec;25(8):491-8.
493) Heresco-Levy U., Javitt D. C., Gelfin Y., et al. Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. J Affect Disord. 2006;93(1-3):239-243.
494) Herriot P. M., Cowain T., McLeod D. Use of vecuronium to prevent suxamethonium-induced myalgia after ECT. Br J Psychiatry. 1996; 168: 653-654.
495) Hertzman M., Adler L. W., Arling B., Kern M. Lisinopril may augment antidepressant response. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(6):618-620.
496) Heslop K. E., Curzon G. Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, and 5-HT2C receptor subtypes. Neuropharmacology. 1999;38(6):883-891.
497) Heuser I., Deuschle M., Weber B., et al. Increased activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal system after treatment with the mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone. Psychoneuroendocrinology. 2000;25(5):513-518.
498) Hewer W., Stark H. W.[Psychiatric disorders in elderly patients caused by disturbed calcium metabolism].[Article in German]Fortschr Neurol Psychiatr. 2010;78(3):161-167.
499) Hibbeln J. R. Fish consumption and major depression. Lancet. 1998;351(9110):1213.
500) Hicks P., Hicks X. P., Meyer H., Shisslak C. How best to manage treatment-resistant depression? J Fam Pract. 2010;59(9):490-497.
501) Higuchi T. [Treatment standard for bipolar disorders].[Article in Japanese] Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2004;106(8):1064-1070.
502) Hillbom M, Marttila M. [Encephalopathies due to vitamin deficiency].[Article in Finnish] Duodecim. 2010;126(18):2132-2138.
503) Hirose S., Ashby C. R. Jr. An open pilot study combining risperidone and a selective serotonin reuptake inhibitor as initial antidepressant therapy. J Clin Psychiatry. 2002;63(8):733-736.
504) Hirschfeld R. M. A., Clayton P. J., Cohen I., et al: Practice guideline for the treatment of patients with bipolar depression. Am J Psychiatry 1994;15(suppl 12): 1-40.
505) Hirschfeld R. M., Montgomery S. A., Aguglia E., et al. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment optionsJ Clin Psychiatry. 2002;63(9):826-837.
506) Hirschfeld R. M., Montgomery S. A., Keller M. B, et al. Social functioning in depression: a review. J Clin Psychiatry. 2000;61(4):268-275.
507) Hlavacova N., Wes P. D., Ondrejcakova M., et al. Subchronic treatment with aldosterone induces depression-like behaviours and gene expression changes relevant to major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 20114:1-19.
508) Holick M. F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosisBright-light exposure combined with physical exercise elevates mood. Am J Clin Nutr. 2004 ;79(3):362-371.
509) Holick M. F., Chen T. C., Lu Z., Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. J Bone Miner Res. 2007;22(2):28-33.

510) Holl A. K., Wilkinson L., Painold A., et al. Combating depression in Huntington's disease: effective antidepressive treatmentwith venlafaxine XR. Int Clin Psychopharmacol. 2010;25(1):46-50.
511) Holmes L. B., Baldwin E. J., Smith C. R., et al. .Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy.Neurology 2008; 70(22 Pt 2):2152-2158.
512) Holoubek G., Nöldner M., Treiber K., Müller W. E. Effect of chronic antidepressant treatment on beta-receptor coupled signal transduction cascade. Which effect matters most? Pharmacopsychiatry. 2004;37(2):113-119.
513) Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression.Neuropsychopharmacology. 200;23:477-500.
514) Holsboer F., Barden N. (1996). Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. Endocr. Rev. 1996;17:187-205.
515) Holtzheimer P. E. 3rd, Meeks T. W., Kelley M. E., et al. A double blind, placebo-controlled pilot study of galantamine augmentation of antidepressant treatment in older adults with major depressionInt J Geriatr Psychiatry. 2008;23(6):625-631.
516) Holtzmann J., Polosan M., Baro P., Bougerol T. [ECT: from neuronal plasticity to mechanisms underlying antidepressant medication effect]. [Article in French] Encephale. 2007;33(4 Pt 1):572-578.
517) Hou W. H., Chiang P. T., Hsu T. Y., et al. Treatment effects of massage therapy in depressed people: a meta-analysis. J Clin Psychiatry. 2010;71(7):894-901.
518) Howland R. H. The antidepressant effects of anticholinergic drugsJ Psychosoc Nurs Ment Health Serv. 2009;47(6):17-20.
519) Howland R. H. Therapeutic armamentarium for treating depression. Postgrad Med. 2010;122(4):66-93.
520) Howland R. H. Thyroid dysfunction in refractory depression: Implications for pathophysiology and treatment. J Clin Psychiatry 1993;54:47-54.
521) Howland R. H., Thase M. E. Switching strategies for the treatment of unipolar major depression. Mod Probl Pharmacopsychiatry. 1997;25:56-65.
522) Hsueh K. L., Lin P. Y. Treatment-resistant depression prior to the diagnosis of cryptococcal meningitis: a case report. Gen Hosp Psychiatry. 2010;32(5):560.
523) Huber T. J., Dietrich D. E., Emrich H. M. Possible use of amantadine in depression. Pharmacopsychiatry. 1999;32(2):47-55.
524) Huffman J. C., Stern T. A. Using Psychostimulants to Treat Depression in the Medically Ill. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(1):44-46.
525) Hughes Z. A., Liu F., Platt B. J., et al. WAY-200070, a selective agonist of estrogen receptor beta as a potential novel anxiolytic/antidepressant agent. Neuropharmacology. 2008;54:1136-1142.
526) Ibrahim L., Diazgranados N., Luckenbaugh D. A., et al. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(4):1155-1159.
527) Iizuka H., Kishimoto A., Nakamura J., Mizukawa R. [Clinical effects of cortisol synthesis inhibition on treatment-resistant depression]. [Article in Japanese] Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 1996;16(1):33-36.
528) Iliff L. D., Du Boulay G. H., Marshall J., et al. Effect of nicergoline on cerebral blood flow. J Neurol NeurosurgPsychiatr 1977;40:746-747.
529) Inaba-Hasegawa K., Akao Y., Maruyama W., Naoi M. Type A monoamine oxidase is associated with induction of neuroprotective Bcl-2 by rasagiline, an inhibitor of type B monoamine oxidase. J Neural Transm. 2011 Nov 8.
530) Inoue T., Tsuchiya K., Miura J., et al. Bromocriptine treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. Biol Psychiatry. 1996;40(2):151-153.
531) Iosifescu D. V., Nierenberg A. A., Mischoulon D. et al. (2005) An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 2005; 66:1038-1042.
532) Iovieno N., Dalton E. D., Fava M., Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: review and critique. J Affect Disord. 2011;130(3):343-357.
533) Isaac M. T., Isaac M. B., Gallo F., Tournoux A. Milnacipran and pindolol: A randomized trial of reduction of antidepressant latency. Human Psychopharmacol Clin Exp. 2003;18:595-601.
534) Isaac R., Jacobson D., Wanke C., et al. Declines in dietary macronutrient intake in persons with HIV infection who develop depression.Public Health Nutr. 2008;11(2):124-131.

535) Ishihara K., Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. Jpn J Pharmacol. 1999;80(3):185-189.
536) Ismail K., Tsang H. W. Qigong and suicide prevention. Br J Psychiatry. 2003;182:266-267.
537) Ivković M., Damjanović A., Jovanović A., et al. Lamotrigine versus lithium augmentation of antidepressant therapy in treatment-resistant depression: efficacy and tolerability. Psychiatr Danub. 2009;21(2):187-193.
538) Izumi T., Inoue T., Kitagawa N., et al. Open pergolide treatment of tricyclic and heterocyclic antidepressant-resistant depression. J Affect Disord. 2000;61(1-2):127-132.
539) Jacobsen F. M. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of yohimbine. J Clin Psychiatry. 1992;53(4):119-122.
540) Jacobson S. J., Jones K., Johnson K., et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithiumexposure during first trimester. Lancet 1992; 339(8792):530-533.
541) Janakiramaiah N., Gangadhar B. N., Naga Venkatesha Murthy P. J.,et al. Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramineJ Affect Disord. 2000;57(1-3):255-299.
542) Janowsky D. S, Overstreet D. H. The Role of Acetylcholine Mechanisms in Mood Disorders. New York, NY: Raven Press; 1995.
543) Januel D., Poirier M. F., D'alche-Biree F., et al. Multicenter, double-blind, randomized parallel group, clinical trial of efficacy of the combination clomipramine (150mg/day) plus lithium carbonate (750mg/day) versus clomipramine (150mg /day) plus placebo in the treatment of unipolar major depression. J Affective Dis. 2003;76:191-200.
544) Jerrell J. M. Neuroendocrine-related adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. CNS Neurosci Ther. 2010;16(2):83-90.
545) Jiménez F., Velasco F., Salin-Pascual R., et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncleNeurosurgery. 2005;57(3):585-93; discussion 585-593.
546) Joffe R. T. Triiodothyronine potentiation of fluoxetine in depressed patients. Can J Psychiatry. 1992;37(1):48-50.
547) Joffe R. T., Schuller D. R. An open study of buspirone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory depression. J Clin Psychiatry. 1993;54(7):269-271.
548) Joffe R. T., Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. Psychiatry Research.1990;32:241-251.
549) Joffe R. T., Singer W., Levitt A. J., et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. Arch Gen Psychiatry. 1993;50:387-393.
550) Johansson J. O., Fowelin J., Landin K., et al.Growth hormone-deficient adults are insulin-resistant. Metabolism. 1995;44(9):1126-1129.
551) Jorde R., Sneve M., Figenschau Y., et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. J Intern Med. 2008;264(6):599-609.
552) Jorge R. E., Robinson R. G. Treatment of late-life depression: A role of non-invasive brain stimulation techniques.Int Rev Psychiatry. 2011;23(5):437-444.
553) Joshi K. G., Faubion M. D. Mania and Psychosis Associated with St. John's Wort and Ginseng. Psychiatry (Edgmont). 2005;2(9):56-61.
554) Judd L. L., Akiskal H. S., Zeller P. J., et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry. 2000;57(4):375-380.
555) Juruena M. F., Gama C. S., Berk M., et al. Improved stress response in bipolar affective disorder with adjunctive spironolactone (mineralocorticoid receptor antagonist): case series. J Psychopharmacol. 2009;23(8):985-987.
556) Jutkiewicz E. M. The antidepressant -like effects of delta-opioid receptor agonists. Mol Interv. 2006;6(3):162-169.
557) Kakol-Palm D., Brusberg M., Sand E., et al. Role of tachykinin NK(1) and NK(2) receptors in colonic sensitivity and stress-induced defecation in gerbils. Eur J Pharmacol. 2008;582(1-3):123-131.
558) Källén B. A., Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2007;79:301-8.
559) Kallen B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. Arch Pediatr Adolesc Med. 2004;158:312-316.

560) Kallestad H., Langsrud K., Hansen B. [Sleep deprivation as antidepressive treatment]. [Article in Norwegian] Tidsskr Nor Laegeforen. 2007;127(10):1360-1363.
561) Kalu U. G., Sexton C. E., Loo C. K., Ebmeier K. P. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis.Psychol Med. 2012;12:1-10.
562) Kanner A. N. Depression in neurological disorders. UK: Cambridge Medical Communication Ltd, 2005. — 161 p.
563) Karaiskos I., Katsarolis I., Stefanis L.Severe dysphagia as the presenting symptom of Wernicke-Korsakoff syndrome in a non-alcoholic man.Neurol Sci. 2008 ;29(1):45-46.
564) Kartelishev A. V., Kolupaev G. P., Vernekina N. S., et al. [Laser technologies used in the complex treatment of psychopharmacotherapy resistantendogenic depression]. [Article in Russian] Voen Med Zh. 2004;325(11):37-42.
565) Kasper S., Moises H. W., Beckmann H. The anticholinergic biperiden in depressive disorders. Pharmacopsychiatria. 1981;14(6):195-198.
566) Kate N., Grover S., Agarwal M. Does B12 deficiency lead to lack of treatment response to conventional antidepressants? Psychiatry (Edgmont). 2010;7(11):42-44.
567) Katona C. L., Abou-Saleh M. T., Harrison D. A., et al. Placebo-controlled trial of lithium augmentation of fluoxetine and lofepramine. Br J Psychiatry. 1995;166(1):80-86.
568) Kauppinen K., Pajari-Backas M., Volin P., Vakkuri O. Some endocrine responses to sauna, shower and ice water immersion. Arctic Med Res. 1989;48(3):131-139.
569) Kaur M., Liguori A., Fleischer A. B. Jr., Feldman S. R. Plasma beta-endorphin levels in frequent and infrequent tanners before and after ultraviolet and non-ultraviolet stimuli J Am Acad Dermatol. 2006;54(5):919-920.
570) Keel P. K., Mitchell J. E., Miller K. B., et al. Long-term outcome of bulimia nervosa. Arch Gen Psychiatry. 1999;56:63-69.
571) Keller M. B., Hanks D. L. The natural history and heterogeneity of depressive disorders. J Clin Psychiatry 1994;56:22-29.
572) Keller M. B., Klerman G. L., Lavori P. W., et al. Long-term outcome of episodes of major depression. JAMA 1984;252:788-792.
573) Keller M. B., McCullough J. P., Klein D. N., et al. A comparison of nefazodone, Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. N Eng J Med 2000;342:1462-1470.
574) Keller M. B., Shapiro R. W., Lavori P. W., et al. Recovery in major depressive disorder: analysis with the life table and regression models. Archives of General Psychiatry.1982;39:905-910.
575) Kellner C. H., Malcolm R. L. Failure of sleep deprivation to prolong seizures in ECT. Am J Psychiatry. 1988 ;145(4):530.
576) Kelly T., Lieberman D. Z. The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS J Affect Disord. 2009;116(3):222-226.
577) Kelsey J. E. Dose-response relationship with venlafaxine. J Clin Psychopharmacol. 1996;16(3 Suppl 2):21-26.
578) Kelsey J. E. Treatment strategies in achieving remission in major depressive disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement. 2002;106(415):18-23.
579) Kemp D. E., Ismail-Beigi F., Ganocy S. J., et al. Use of insulin sensitizers for the treatment of major depressive disorder: A pilot study of pioglitazone for major depression accompanied by abdominal obesity. J Affect Disord. 2011 Jul 20.
580) Kempermann G., Kronenberg G. Depressed new neurons? — Adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. Biol. Psychiatry.2003;54:499-503.
581) Kennedy S. H., Javanmard M., Vaccarino F. J. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography anddepression. Can J Psychiatry. 1997;42(5):467-475.
582) Kennedy S. H., Segal Z. V., Cohen N. L., et al.. Lithium carbonate versus cognitive therapy as sequential combination treatment strategies in partial responders to antidepressant medication: an exploratory trial. Journal of Clinical Psychiatry. 2003;64(4):439-44.
583) Kessler D., Sharp D., Lewis G. Screening for depression in primary care. Br J Gen Pract. 2005;55(518):659-660.
584) Kessler R. C., Stang P. E., Wittchen H. U. et al. Lifetime panic-depression comorbidity in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(9):801-808.
585) Kinzl J. F. [Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction]. [Article in German] Neuropsychiatr. 2009;23(2):134-138.

586) Klein D. N., Norden K. A., Ferro T., et al. Thirty month naturalistic follow-up study of early-onset dysthymic disorder: course, diagnostic stability, and prediction of outcome. J Abnorm Psychol 1998;107:338-348.
587) Kleinknecht R. A., Dinnel D. L., Kleinknecht E. E., et al. Cultural factors in social anxiety: a comparison of social phobia symptoms and Taijin kyofusho. J Anxiety Disord. 1997;11(2):157-177.
588) Klok M. D., Alt S. R., Irurzun Lafitte A. J., et al. Decreased expression of mineralocorticoid receptor mRNA and its splice variants in postmortem brain regions of patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2011;45(7):871-878.
589) Koethe D., Llenos I. C., Dulay J. R., et al. Expression of CB1 cannabinoid receptor in the anterior cingulate cortex in schizophrenia, bipolar disorder, and major depression. J Neural Transm. 2007;114(8):1055-1063.
590) Kondo D. G., Sung Y. H., Hellem T. L., et al. Open-label adjunctive creatine for female adolescents with SSRI-resistant major depressive disorder: A 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. J Affect Disord. 2011;135(1-3):354-361.
591) Kong K. H., Yang S. Y. Health-related quality of life among chronic stroke survivors attending a rehabilitation clinic. Singapore Med J. 2006;47:213-218.
592) Konuk N., Atasoy N., Atik L., Akay O. Open-label study of adjunct modafinil for the treatment of patients with fatigue, sleepiness, and major depression treated with selective serotonin reuptake inhibitorsAdv Ther. 2006;23(4):646-654.
593) Kornstein S. G., Schneider R. K. Clinical features of treatment-resistant depression Found in Journal of Clinical Psychiatry. 2001;62(suppl6):18-25.
594) Kornstein S. G., Sholar E., Gardner D. F. Endocrine disorders. In Stoudemire A, Fogel B (eds.), Psychiatric Care of the Medical Patient, second edition. Oxford University Press, 2000.
595) Kornstein S. G., Wojcik B. A. Gender effects in the treatment of depression. Psychiatr Clin North Am Annual of Drug Therapy 2000;7:23-57.
596) Kortesluoma S., Karlsson H. [Oxytocin, a neuropeptide regulating affection and social behavior]. [Article in Finnish] Duodecim. 2011;127(9):911-918.
597) Kosel M., Frick C., Lisanby S. H., et al. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression. Neuropsychopharmacology. 2003;28(11):2045-2048.
598) Kosten T. R., Morgan C., Kosten T. A. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. J Subst Abuse Treat. 1990;7(1):51-54.
599) Kramer M. S., Cutler N., Feighner J., et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors Science. 1998 ;281(5383):1640-1645.
600) Kramer M. S., Winokur A., Kelsey J., et al. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depressionNeuropsychopharmacology. 2004;29(2):385-392.
601) Kranaster L., Kammerer-Ciernioch J., Hoyer C., Sartorius A. Clinically favourable effects of ketamine as an anaesthetic for electroconvulsive therapy: a retrospective studyEur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2011 Mar 13.
602) Krishnan K. R., Manepalli A. N., Ritchie J. C., et al. Growth hormone response to growth hormone-releasing factor in depression. Peptides. 1988;9 Suppl 1:113-116.
603) Kroenke K., Spitzer R. L., Williams J. B. W. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. J. Gen. Intern. Med. 2001;16:606-613.
604) Kroenke K., West S. L., Swindle R., et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. JAMA. 2001;286:2947-2955.
605) Kronfol Z, Remick D: Cytokines and the Brain: implications for clinical psychiatry. Am J Psychiatry. 2000;157:683-694.
606) Krystal J. H., Sanacora G., Blumberg H., et al. Glutamate and ГАМК systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing Mol Psychiatry. 2002;7(1):71-80.
607) Kucinskaite A., Briedis V., Savickas A. [Experimental analysis of therapeutic properties of Rhodiola rosea L. and its possible application in medicine].[Article in Lithuanian] Medicina (Kaunas). 2004;40(7):614-619.
608) Kulin N., et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. JAMA. 1998;279(8):609-10.
609) Kuniyoshi M., Arikawa K., Miura C., Inanaga K. Parkinsonism manifesting depression as the first sign. Jpn J Psychiatry Neurol. 1989;43(1):37-43.
610) Kurian B. T., Greer T. L., Trivedi M. H. Strategies to enhance the therapeutic efficacy of antidepressants: targeting residual symptoms. Expert Rev Neurother. 2009;9(7):975-984.

611) Kurup R. K., Kurup P. A. Endogenous strychnine: description of hypo- and hyperstrychnin-ergic state in relation to neuropsychiatric diseases.Int J Neurosci. 2002;112(10):1229-1241.
612) Kurup R. K., Kurup P. A. Hypothalamic digoxin deficiency in obsessive compulsive disorder and la Tourette's syndrome. Int J Neurosci. 2002;112(7):797-816.
613) Kurup R. K., Kurup P. A. Membrane Na(+)-K+ ATPase mediated cascade in bipolar mood disorder, majordepressive disorder, and schizophrenia--relationship to hemispheric dominance. Int J Neurosci. 2002;112(8):965-982.
614) Kurup R. K., Kurup P. A. The isoprenoid pathway and the pathogenesis of Reye's syndrome. Pediatr Pathol Mol Med. 2003;22(5):423-434.
615) Laegreid L., Olegard R., Walstrom J. et al. Teratogenic eVects of benzodiazepine use during pregnancy. Journal of Pediatrics1987;114:126-131.
616) Lai J., Moxey A., Nowak G., et al. The efficacy of zinc supplementation in depression: systematic review of randomised controlled trials. J Affect Disord. 2012;136(1-2):31-39.
617) Lakhan S. E., Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. BMC Res Notes. 20104;3:60.
618) Lam R. W., Buchanan A., Mador J. A., et al. The effects of ultraviolet-A wavelengths in light therapy for seasonal depression. J Affect Disord. 1992;24(4):237-243.
619) Lam R. W., Hossie H., Solomons K., Yatham L. N. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depressionJ Clin Psychiatry. 2004;65(3):337-340.
620) Landén M., Björling G., Agren H., Fahlén T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of buspirone in combination with an SSRI in patients with treatment-refractory depression J Clin Psychiatry. 1998;59(12):664-668.
621) Langer G., Karazman R., Neumark J., et al. Isoflurane narcotherapy in depressive patients refractory to conventional antidepressant drug treatment. A double-blind comparison with electroconvulsive treatmentNeuropsychobiology. 1995;31(4):182-194.
622) Langer G., Neumark J., Koinig G., et al. Rapid psychotherapeutic effects of anesthesia with isoflurane (ES narcotherapy) in treatment-refractory depressed patients Neuropsychobiology. 1985;14(3):118-120.
623) Lanquillon S., Krieg J. C., Bening-Abu-Shach U. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. Neuropsychopharmacol. 2000;22:370-379.
624) Lansdowne A. T., Provost S. C. Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter. Psychopharmacology (Berl). 1998;135(4):319-323.
625) Larun L., Nordheim L. V., Ekeland E., et al. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004691.
626) Lauria-Horner B. A., Pohl R. B. PreГAMKlin: a new anxiolytic. Expert Opin Investig Drugs. 2003;12(4):663-672.
627) Lauterbach E. C. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant.Med Hypotheses. 2011;76(5):717-719.
628) Lavinio A., Timofeev I., Nortje J.,et al. Cerebrovascular reactivity during hypothermia and rewarming. Br J Anaesth 2007;99:237-244.
629) Law A. J., Deakin J. F. Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. Neuroreport. 2001;12(13):2971-2974.
630) Lawlor D. A., Hopker S. W. The effectiveness of exercise as an intervention in the management of depression: systematic review and meta-regressionanalysis of randomised controlled trials BMJ. 2001;322(7289):763-767.
631) Lazarou C., Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: an overview of existing evidence and implications for practice. Complement Ther Clin Pract. 2010;16(3):161-6.
632) Lechin F., van der Dijs B., Orozco B., et al. The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol. 1998;38(10):918-925.
633) Lecrubier Y., Puech A. J., Jouvent R., et al. A beta adrenergic stimulant (salbutamol) versus clomipramine in depression: a controlled study Br J Psychiatry. 1980;136:354-358.
634) Lee M. G., Wynder C., Schmidt D. M., et al. Histone H3 lysine 4 demethylation is a target of nonselective antidepressive medications. Chem Biol.2006;13:563-567.
635) Leentjens A. F. Depression in Parkinson's disease: conceptual issues and clinical challenges.J Geriatr Psychiatry Neurol. 2004;17(3):120-126.

636) Leese G. P., Wallymahmed M., VanHeyningen C., et al. HDL-cholesterol reductions associated with adult growth hormone replacement. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;49(5):673-677.
637) Legrand F., Heuze J. P. Antidepressant effects associated with different exercise conditions in participants with depression: a pilot study. J Sport Exerc Psychol. 2007;29(3):348-364.
638) Lehtimäki K., Keränen T., Huuhka M., et al. Increase in plasma proinflammatory cytokines after electroconvulsive therapy in patients with depressive disorderJ ECT. 2008;24(1):88-91.
639) Leman M. F. Treatment of reactive and asthenic states of exogenous etiology using the Far East Schizandra. J. Neuropathol.Psychiatry 1952;52:67-70.
640) Lennestal R., Kallen B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. J Clin Psychopharmacol 2007;27(6):607-613.
641) Lenox R. H., Hahn C. G. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. J Clin Psychiatry. 2000;61(9):5-15.
642) Leonard B. E. The concept of depression as a dysfunction of the immune system. Curr Immunol Rev. 2010;6(3):205-212.
643) Leonard B. E., Song C. Stress, Depression and the role of cytokines. In: Dantzer R, editor. Cytokines,Stress and Depression. Academic Plenum; New York, Kluwer: 1999. pp. 251-265.
644) Leppämäki S, Partonen T, Lönnqvist J. Bright-light exposure combined with physical exercise elevates mood. J Affect Disord. 2002;72(2):139-144.
645) Leppämäki S., Partonen T., Lönnqvist J.. et al. Bright-light exposure combined with physical exercise elevates mood. J Affect Disord. 2002;72(2):139-144.
646) Levant B. N-3 (omega-3) Fatty acids in postpartum depression: implications for prevention and treatmentDepress Res Treat. 2011;2011:46734
647) Levenson C. W. Zinc: the new antidepressant? Nutr Rev. 2006;64(1):39-42.
648) Levêque D. Aprepitant for erlotinib-induced pruritus. N Engl J Med. 2010;363(17):1680-1681.
649) Levine S. The management of resistant depression. Acta Psychiatr Belg. 1986;86(2):141-151.
650) Levitan R. D., Shen J. H., Jindal R., et al. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. J Psychiatry Neurosci. 2000;25(4):337-346.
651) Levitt A. J., Joffe R. T., Kamil R., McIntyre R. Do depressed subjects who have failed both fluoxetine and a tricyclic antidepressant respond to the combination? J Clin Psychiatry. 1999;60(9):613-613.
652) Levy N. A., Janicak P. G. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. Bipolar Disord. 2000;2(2):108-119.
653) Lewis C. C., Simons A. D., Silva S. G., et al. The role of readiness to change in response to treatment of adolescent depression. J Consult Clin Psychol. 2009;77(3):422-428.
654) Lewis H. A., Bacher N. M. Verapamil and depression. Am J Psychiatry. 1984;141(4):613.
655) Li H. J., Zhong B. L., Fan Y. P., Hu H. T. [Acupuncture for post-stroke depression: a randomized controlled trial]. [Article in Chinese] Zhongguo Zhen Jiu. 2011;31(1):3-6.
656) Li N., Lee B., Liu R. J., et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDAantagonistsScience. 2010;329(5994):959-564.
657) Lichtenstein G. R. Infliximab improves quality of life in patients with Crohn's disease. Inflam Bowel Dis. 2002;8:237-243.
658) Liebrenz M., Stohler R., Borgeat A. Repeated intravenous ketamine therapy in a patient with treatment-resistant major depressionWorld J Biol Psychiatry. 2009;10(4 Pt 2):640-643.
659) Lieverse R., Nielen M. M., Veltman D. J., et al. Bright light in elderly subjects with nonseasonal major depressive disorder: a double blind randomised clinical trial using early morning bright blue light comparing dim red light treatment Trials. 2008;9:48.
660) Lifschytz T., Segman .R, Shalom G., et al. Basic mechanisms of augmentation of antidepressant effects with thyroid hormone. Curr Drug Targets. 2006;7(2):203-210.
661) Lin E. H., Katon W. J., Simon G. E., et al. Low-intensity treatment of depression in primary care: is it problematic. Gen Hosp Psychiatry2000;22:78-83.
662) Linde K, Berner M, Egger M, Mulrow C. St John's wort for depression: meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Psychiatry. 2005 Feb;186:99-107.
663) Lingam R., Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(3):164-172.
664) Linnoila M., Whorton A. R., Rubinow D. R., et al. CSF prostaglandin levels in depressed and schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry. 1983;40(4):405-406.
665) Lisanby S. H. Electroconvulsive therapy for depression. N Engl J Med. 2007; 357(19):1939-1945.

666) Lisanby S. H., Luber B., Schlaepfer T. E., Sackeim H. A. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. Neuropsychopharmacology. 2003;28(10):1852-1865.
667) Little A. Treatment-resistant depression. Am Fam Physician. 2009;80(2):167-172.
668) Liu P., He F. F., Bai W. P., et al. Menopausal depression: comparison of hormone replacement therapy and hormone replacement therapy plus fluoxetine. Chin Med J (Engl). 2004;117(2):189-194.
669) Loffe R. T., Sokolov S. T., Levitt A. Lithium and triiodothyronine augmentation of antidepressants. Can Psychiatry. 2006;51:791-793.
670) Loving R. T., Kripke D. F., Knickerbocker N. C., Grandner M. A. Bright green light treatment of depression for older adults [ISRCTN69400161]. BMC Psychiatry. 2005;5:42.
671) Loving R. T., Kripke D. F., Shuchter S. R. Bright light augments antidepressant effects of medication and wake therapy. Depress Anxiety 2002;26:1-3.
672) Lu P. H., Edland S. D., Teng E., et al. Donepezil delays progression to AD in MCI subjects with depressive symptoms. Neurology. 2009;72(24):2115-2121.
673) Lutter M., Krishnan V., Russo S. J., et al. Orexin signaling mediates the antidepressant-like effect of calorie restriction. J Neurosci. 2008a;28:3071-3075.
674) Lynn S. J., Matthews A., Fraioli S. M.., et al. In: Hypnosis and treating depression: applications in clinical practice. Yapko MD, editor. New York: Routledge; 2006. pp. 71-94.
675) Lynskey M. T., Glowinski A. L., Todorov A. A., et al. Major depressive disorder, suicidal ideation, and suicide attempt in twins discordant for cannabis dependence and early-onset cannabis use. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(10):1026-1032.
676) Ma S. H., Teasdale J. D. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects. J Consult Clin Psychol. 2004;72(1):31-40.
677) Machado-Vieira R., Yuan P., Brutsche N., et al. Brain-derived neurotrophic factor and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonistJ Clin Psychiatry. 2009;70(12):1662-1666.
678) Maes M., Meltzer H., Bosmans E., et al. Increased plasma concentrations of IL-6,sIL-6R,sIL-2R and transferring receptor in major depression. J Affect Dis. 1995;34:301-309.
679) Maes M., Mihaylova I., Kubera M., et al. Lower plasma Coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(4):462-469.
680) Magalhães P. V., Dean O. M., et al. N-acetyl cysteine add-on treatment for bipolar II disorder: a subgroup analysis of a randomized placebo-controlled trial. J Affect Disord. 2011;129(1-3):317-320.
681) Magyar K. The pharmacology of selegiline. Int Rev Neurobiol. 2011;100:65-84.
682) Mah L., Zarate C. A. Jr., Nugent A. C., et al. Neural mechanisms of antidepressant efficacy of the dopamine receptor agonist pramipexole in treatment of bipolar depression Int J Neuropsychopharmacol. 2011 May;14(4):545-51.
683) Mahajan M. A., Samuels H. H. Nuclear hormone receptor coregulator: role in hormone action, metabolism,growth, and development. Endocr Rev. 2005;26(4):583-597.
684) Mailman R. B., Murthy V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? Curr Pharm Des. 2010;16(5):488-501.
685) Malaty W. St. John's wort for depression. Am Fam Physician. 20051;71(7):1375-1376.
686) Malhi G. S., Bartlett J. R. Depression: a role for neurosurgery? Br J Neurosurg 2000;14(5):415-22; discussion 423.
687) Malison R. T., Anand A. , Pelton G. H., et al. Limited efficacy of ketoconazole in treatment-refractory major depression. J Clin Psychopharmacol. 1999;19(5):466-470.
688) Mallinger A. G., Thase M. E.., Haskett R., et al. Verapamil augmentation of lithium treatment improves outcome in mania unresponsive to lithium alone: preliminary findings and a discussion of therapeutic mechanisms. Bipolar Disord. 2008;10(8):856-866.
689) Malm H., Klaukka T., Neuvonen P. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. Obstet Gynecol. 2005;106:1289-1296.
690) Malone D. A. Jr. Use of deep brain stimulation in treatment-resistant depression. Cleve Clin J Med. 2010;77(3):77-80.
691) Manber R., Schnyer R. N., Lyell D., et al. Acupuncture for depression during pregnancy: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2010;115(3):511-520.

692) Manes F., Jorge R., Morcuende M., et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment of depression in the elderly. Int. Psychogeriatr. 2001;13:225-231.
693) Mangieri R. A., Piomelli D. Enhancement of endocannabinoid signaling and the pharmacotherapy ofdepression. Pharmacol Res. 2007;56(5):360-366.
694) Maninger N., Wolkowitz O. M., Reus V. I., et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol. 2009;30(1):65-91.
695) Mann J. J. The medical management of depression. N Engl J Med. 2005;353:1819-1834.
696) Manzaneque J. M., Vera F. M., Rodriguez F. M., et al. Serum cytokines, mood and sleep after a qigong program: is qigong an effective psychobiological tool? J Health Psychol. 2009;14(1):60-67.
697) Marangell L. B. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. J Clin Psychiatry. 2001;62(18):12-17.
698) Marino F., Sockler J. M., Fry J.M. Thermoregulatory, metabolic and sympathoadrenal responses to repeated brief exposure to cold. Scand J Clin Lab Invest. 1998;58(7):537-545.
699) Marrie R. A., Horwitz R., Cutter G., et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated Mult Scler. 2009;15(3):385-392.
700) Marrie R. A., Horwitz R., Cutter G. et al. The burden of mental comorbidity in multiple sclerosis: frequent, underdiagnosed, and undertreated. Mult Scler. 2009;15(3):385-392.
701) Martin P. R., Singleton C. K., Hiller-Sturmhöfel S. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease.Alcohol Res Health. 2003;27(2):134-142.
702) Martin P., Massol J., Puech A. J. Captopril as an antidepressant? Effects on the learned helplessness paradigm in rats. Biol Psychiatry. 1990;27(9):968-974.
703) Martin P., Massol J., Scalbert E., Puech A. J. Involvement of angiotensin-converting enzyme inhibition in reversal of helpless behavior evoked by perindopril in rats. Eur J Pharmacol. 1990;187(2):165-170.
704) Martinez J. M., Marangell L. B., Hollrah L. Vagus nerve stimulation: current use and potential applications in child and adolescent psychiatry. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2005;14(1):177-191.
705) Martín-López L. M., Rojo J. E., Gibert K., et al.The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in spanish outpatients Depress Res Treat. 2011;2011:140194.
706) Masdrakis V. G., Papadimitriou G. N., Oulis P. Lamotrigine administration in panic disorder with agoraphobia. Clin Neuropharmacol. 2010;33(3):126-128.
707) Matousek R. H., Dobkin P. L., Pruessner J. Cortisol as a marker for improvement in mindfulness-based stress reduction. Complement Ther Clin Pract. 2010;16:13-19.
708) Matsunaga M., Okamoto Y., Suzuki S., et al. Psychosocial functioning in patients with Treatment-Resistant Depression after group cognitive behavioral therapy/ BMC Psychiatry. 2010;10:22.
709) Mattes J. A. Pergolide to augment the effectiveness of antidepressants: clinical experience and a small double-blind study. Ann Clin Psychiatry. 1997;9(2):87-88.
710) Matthias S. D. Health related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Therap. 2000;22:128-139.
711) Mayer G., Ewert Meier K., Hephata K. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled studyClin Neuropharmacol. 1995;18(4):306-319.
712) Mazaira S. [Pharmacological treatment of borderline personality disorder]. [Article in Spanish] Vertex. 2004;15(58):303-308.
713) McCann B. S., Landes S. J. Hypnosis in the treatment of depression: considerations in research design and methodsInt J Clin Exp Hypn. 2010;58(2):147-164.
714) McCullough J. P. The Treatment of Chronic Depression: Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy. Guilford Publications, New York, NY, 2000.
715) McDonald W. M., Easley K., Byrd E. H., et al. Combination rapid transcranial magnetic stimulation in treatment refractory depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006;2(1):85-94.
716) McGauley GA. Quality of life assessment before and after growth hormone treatment in adults with growth hormone deficiency. Acta Paediatr Scand Suppl. 1989;356:70-2; discussion 73-74.
717) McGrath P. J., Stewart J. W., Nunes E. V., et al. A double-blind crossover trial of imipramine and phenelzine for outpatients with treatment-refractory depression. Am J Psychiatry 1993;150:118-123.

718) McIntyre R. S., Kennedy S. H., Soczynska J. K., et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with bipolar disorder or majordepressive disorder: results from the international mood disorders collaborative projectPrim Care Companion J Clin Psychiatry. 2010;12(3).
719) McIntyre R. S., Müller A., Mancini D. A., Silver E. S. What to do if an initial antidepressant fails? Can Fam Physician. 2003;49:449-457.
720) McKenna K., Koren G., Tetelbaum M., et al. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. J Clin Psychiatry 2005;66:444-449.
721) McLoughlin D. M., Mogg A., Eranti S., et al. The clinical effectiveness and cost of repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy in severe depression: a multicentre pragmatic randomised controlled trial and economic analysisHealth Technol Assess. 2007 ;11(24):1-54.
722) McMillan C. V., Bradley C., Gibney J., et al. Psychological effects of withdrawal of growth hormone therapy from adults withgrowth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;59(4):467-475.
723) McNay E. C., Recknagel A. K. Brain insulin signaling: A key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. Neurobiol Learn Mem. 2011 Aug 30.
724) Mead G. E., Morley W., Campbell P., et al. Exercise for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD004366.
725) Mease P. J. Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrinereuptake inhibitorsAm J Med. 2009;122(12):44-55.
726) Mehler-Wex C., Kölch M. Depression in children and adolescents. Dtsch Arztebl Int. 2008;105(9):149-155.
727) Mehler-Wex C., Kölch M., Kirchheiner J., et al. Drug monitoring in child and adolescent psychiatry for improved efficacy and safety of psychopharmacotherapy Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2009;3(1):14.
728) Menaster M. Efficacy of quetiapine in panic disorder with agoraphobia and obsessive-compulsive disorder in a patient with bipolar disorder. Psychiatry (Edgmont). 2005;2(9):17-18.
729) Mendelson W. B. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. J Clin Psychiatry. 2005 ;66(4):469-476.
730) Mendlewicz J., Kriwin P., Oswald P., et al. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. Int Clin Psychopharmacol. 2006;21(4):227-231.
731) Menza M. A., Kaufman K. R., Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. J Clin Psychiatry. 2000;61(5):378-381.
732) Merriam G. R., Carney C., Smith L. C., Kletke M. Adult growth hormone deficiency: current trends in diagnosis and dosing. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17(4):1307-1320.
733) Messer M., Haller I. V., Larson P., et al. The use of a series of ketamine infusions in two patients with treatment-resistant depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2010;22(4):442-444.
734) Mesure G., Fallet A., Chevalier J. F. [Psychotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: what are the arguments?].[Article in French] Encephale. 1995;21(5):609-614.
735) Metz A., Shader R. I.. 1991. Combination of fluoxetine with pemoline in the treatment of major depressive disorder.Int Clin Psychopharmacol 6:93-6.
736) Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. Altern Med Rev. 2000;5(1):64-71.
737) Michal M., Zwerenz R., Tschan R. et al. [Screening for depersonalization-derealization with two items of the cambridge depersonalization scale]. [Article in German] Psychother Psychosom Med Psychol. 2010;60(5):175-179.
738) Michal M., Beutel M. E. [Depersonalisation/derealization — clinical picture, diagnostics and therapy]. Article in German] Z Psychosom Med Psychother. 2009;55(2):113-140.
739) Michalsen A., Wenzel R. R., Mayer C., et al. [Quality of life and psychosocial factors during treatment with antihypertensive drugs. A comparison of captopril and quinapril in geriatric patients].[Article in German] Herz. 2001;26(7):468-476.
740) Mihara K., Nakamura A., Kuba T., et al. Ropinirole augmentation therapy in a case with treatment-resistant unipolardepression.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(4):703-704.

741) Mikhailova M. N. Clinical and experimental substantiation of asthenic conditions therapy using Rhodiola Rosea extract. In Current problems of psychiatry; Goldsberg E.D., Ed.; Tomsk State University Press: Tomsk, USSR, 1983; pp.126-127.
742) Milaneschi Y., Shardell M., Corsi A. M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3225-3233.
743) Millan M. J. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. Pharmacol Ther. 2006;110(2):135-370
744) Miller I. W., Keitner G. I., Schatzberg A. F., et al. The treatment of chronic depression, part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. J Clin Psychiatry 1998;59:608-619.
745) Miller K. K., Perlis R. H., Papakostas G.I. , et al. Low-dose transdermal testosterone augmentation therapy improves depression severity in women CNS Spectr. 2009;14(12):688-694.
746) Mills K. C. Serotonin syndrome: A clinical update. Crit Care Clin 1997;13:763-783.
747) Mineur Y. S,. Picciotto M. R. Nicotine receptors and depression: revisiting and revising the cholinergic hypothesis.Trends Pharmacol Sci. 2010;31(12):580-586.
748) Mineur Y. S., Somenzi O., Picciotto M. R.Cytisine, a partial agonist of high-affinity nicotinic acetylcholine receptors, has antidepressant-like properties in male C57BL/6J mice.Neuropharmacology. 2007;52(5):1256-1262.
749) Mir O., Blanchet B., Goldwasser F. More on aprepitant for erlotinib-induced pruritus. N Engl J Med. 2011;364(5):487.
750) Mirzoian R. S. [The mechanism of action of nialamide on cerebral circulation]. [Article in Russian] Farmakol Toksikol. 1973;36(2):243-246.
751) Mischoulon D., Raab M. F. The role of folate in depression and dementia. J Clin Psychiatry. 2007;68(10):28-33.
752) Misra M., Pacaud D., Petryk A., et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008;122(2):398-417.
753) Misri S., Burgmann A., Kostaras D. Are SSRIs safe for pregnant and breastfeeding women?Canadian Family Physician. 2000;46:p 626-633.
754) Mizukami K., Hatanaka K., Tanaka Y., et al.Therapeutic effects of the selective serotonin noradrenaline reuptake inhibitor milnacipran on depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(2):349-352.
755) Mohr D. C., Boudewyn A. C., Goodkin D. E., et al. Comparative outcomes for individual cognitive-behavioral therapy, supportive-expressive group psychotherapy and sertraline for the treatment of depression in multiple sclerosis. J Consult Clin Psychology. 2001;69:942-949.
756) Mohr D. C., Hart S. L., Fonareva I., Tasch E. S. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. Mult Scler. 2006;12(2):204-208.
757) Moja P. L., Cusi C., Sterzi R. R., Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3):CD002919.
758) Moller H. J. Effectiveness and safety of benzodiazepines. Journal of Clinical Psychopharmacology. 1999;19:2-11.
759) Monedero Rodríguez P., Panadero Sánchez A., García Pedrajas F., et al. [Comparative study between thiopental and propofol in short-duration anesthesia]. [Article in Spanish] Rev Esp Anestesiol Reanim. 1991;38(3):153-155.
760) Montané E., Barriocanal A., Isern I., et al. Multiple drug interactions — induced serotonin syndrome: a case report. J Clin Pharm Ther. 2009;34(4):485-487.
761) Montgomery S. A. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. Int J Clin Pract. 2005;59(12):1435-1440.
762) Montgomery S. A. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. CNS Spectr. 2008;13(7 Suppl 11):27-33.
763) Montouris G. ГAMKpentin exposure in human pregnancy: results from the ГAMKpentin Pregnancy Registry. Epilepsy Behav 2003; 4(3):310-317.
764) Montoya A., Weiss A. P., Price B. H., et al. Magnetic resonance imaging-guided stereotactic limbic leukotomy for treatment of intractable psychiatric disease. Neurosurgery. 2002;50:1043-1049; discussion 1049-1052.
765) Moreira F. A., Crippa J. A. The psychiatric side-effects of rimonabant. Rev Bras Psiquiatr. 2009;31(2):145-153.

766) Moreira F. A., Lutz B. The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. Addict Biol.2008;13(2):196-212.
767) Moreno F. A., Gelenberg A. J, Bachar K., Delgado PLPindolol augmentation of treatment-resistant depressed patientsJ Clin Psychiatry. 1997;58(10):437-439.
768) Moreno-Fernández A. M., Cordero M. D., Garrido-Maraver J., et al. Oral treatment with amitriptyline induces coenzyme Q deficiency and oxidative stress in psychiatric patients. J Psychiatr Res. 2011 Nov 25.
769) Moret C. Combination/augmentation strategies for improving the treatment of depression. Neuropsychiatr Dis Treat. 2005;1(4):301-309.
770) Moretti A., Carfagna N., Caccia C. et al. Neurochemical effects of ergoline derivatives. Proof of Therapeutidal Effectiveness of Nootropic and Vasoactive Drugs. Heidelberg: Springer-Verlag 1985.
771) Morgan M. L., Cook I. A., Rapkin A. J., Leuchter A. F. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. J Clin Psychiatry. 2005;66(6):774-780.
772) Morilak D. A., Frazer A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. Int J Neuropsychopharmacol. 2004;7:193-218.
773) Morillas-Arques P., Rodriguez-Lopez C. M., Molina-Barea R., et al. Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12-week study. BMC Musculoskelet Disord. 2010;11:204.
774) Morishita S. Clonazepam as a therapeutic adjunct to improve the management of depression: a brief review. Hum Psychopharmacol. 2009;24(3):191-198.
775) Morley J. E., Mooradian A. D., Silver A. J., et al. Nutrition in the elderly.Ann Intern Med. 1988;109(11):890-904.
776) Morris M. Psychiatric aspects of Huntington's disease, in Huntington's Disease, vol 22. Edited by Harper PS. London, WB Saunders, 1991, pp 81-126
777) Morrison M. F., Kallan M. J., Ten Have T., et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Biol Psychiatry. 2004;55(4):406-412.
778) Moscovich D., Mester R. Tricyclic antidepressive treatment reinforced by reserpine.Isr J Psychiatry Relat Sci. 1984;21(4):283-289.
779) Mota-Pereira J., Silverio J., Carvalho S., et al. Moderate exercise improves depression parameters in treatment-resistant patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res. 2011 Mar 4.
780) Mowla A., Kardeh E. Topiramate augmentation in patients with resistant major depressive disorder: A double-blind placebo-controlled clinical trialProg Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011;35(4):970-973.
781) Mowla A., Mosavinasab M., Haghshenas H, et al. Does serotonin augmentation have any effect on cognition and activities of daily living in Alzheimer's dementia? A double-blind, placebo-controlled clinical trial J Clin Psychopharmacol. 2007;27(5):484-487.
782) Moyer C. A., Seefeldt L., Mann E. S., Jackley L. M. Does massage therapy reduce cortisol? A comprehensive quantitative review. J Bodyw Mov Ther. 2011;15(1):3-14.
783) Mtabaji J. P., Manku M. S., Horrobin D. F. Actions of the tricyclic antidepressant clomipramine on responses to pressor agents. Interactions with prostaglandin E2. Prostaglandins. 1977;14(1):125-132.
784) Muhonen L. H., Lönnqvist J., Juva K., Alho H. Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence. J Clin Psychiatry. 2008;69(3):392-399.
785) Mukaino Y., Park J., White A., Ernst E. The effectiveness of acupuncture for depression--a systematic review of randomised controlled trials. Acupunct Med. 2005;23(2):70-76.
786) Müller N., Myint A. M., Schwarz M. J. Inflammatory biomarkers and depression.Neurotox Res. 2011;19(2):308-318.
787) Müller-Oerlinghausen B., Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review.Neuropsychobiology. 2010;62(1):43-49.
788) Munoz C., Yulan N., Achaval V., et al. Memantine in major depression with catatonic features. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(1):119-120.
789) Murakami K., Mizoue T., Sasaki S., et al. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. Nutrition. 2008 ;24(2):140-147.

790) Murphy B. E., Dhar V., Ghadirian A. M., et al. Response to steroid suppression in major depression resistant to antidepressant therapy. J Clin Psychopharmacol. 1991;11(2):121-126.
791) Murphy B. E., Filipini D., Ghadirian A. M. Possible use of glucocorticoid receptor antagonists in the treatment of major depression: preliminary results using RU-486. J Psychiatry Neurosci. 1993;18(5):209-213.
792) Murphy E. The prognosis of depression in old age. Br J Psychiatr 1983;142:111-119.
793) Murray C. J., Lopez A. D. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study.Science. 1996;274(5288):740-743.
794) Musselman D. L., Evans D. L., Nemeroff C. B. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. Arch Gen Psychiatry. 1998;55:580-592.
795) Naish J. H., Baldwin R. C., Patankar T. Et al. Abnormalities of CSF flow patterns in the cerebral aqueduct in treatment-resistant late-life depression: a potential biomarker of microvascular angiopathy. Magn Reson Med. 2006;56(3):509-516.
796) Narayanan V., Koshy C. Fatigue in cancer: a review of literature. Indian J Palliat Care. 2009;15(1):19-25.
797) Nardi A. E. Antidepressants in social anxiety disorder. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59(3-A):637-642.
798) Nasr S., Wendt B., Steiner K. Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: a replication study from a large private practiceJ Affect Disord. 2006;95(1-3):111-114.
799) Nayak V., Patil P. A. Antidepressant activity of fosinopril, ramipril and losartan, but not of lisinopril in depressive paradigms of albino rats and mice. Indian J Exp Biol. 2008;46(3):180-184.
800) Nelson J. C. Augmentation strategies with serotonergic-noradrenergic combinations. Journal of Clinical Psychiatry. 1998;59(5):65-69.
801) Nelson J. C. Diagnosing and treating depression in the elderly. J Clin Psychiatry. 2001;62(24):18-22.
802) Nelson J. C., Mazure C. M., Bowers M. B. Jr., Jatlow P. I. A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. Arch Gen Psychiatry.1991;48:303-307.
803) Nelson J. C., Pikalov A., Berman R. M. Augmentation treatment in major depressive disorder: focus on aripiprazole. Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(5):937-948.
804) Nelson S. D., Mitchell J. R., Snodgrass W. R., Timbrell J. A. Hepatotoxicity and metabolism of iproniazid and isopropylhydrazine. J Pharmacol Exp Ther. 1978;206(3):574-585.
805) Nemeroff C. B. Prevalence and management of treatment-resistant depression. J. Clin. Psychiatry. 2007;68(8):17-25.
806) Nemets B., Bersudsky Y., Belmaker R. H. Controlled double-blind trial of phenytoin vs. fluoxetine in major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(5):586-590.
807) Nemets B., Osher Y., Belmaker R. H. Omega-3 fatty acids and augmentation strategies in treating resistant depression. Essential Psychopharmacology. 2004;6:59-64.
808) Nemets B., Stahl Z., Belmaker R. H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. Am J Psychiatry. 2002;159(3):477-479.
809) Nemets H., Nemets B., Apter A., et al. Omega-3 treatment of childhood depression: a controlled, double-blind pilot study. Am J Psychiatry. 2006;163(6):1098-2100.
810) Nery F. G., Monkul E. S., Hatch J. P., et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Hum Psychopharmacol. 2008;23(2):87-94.
811) Nestler E. J., Carlezon W. A., Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression.Biological Psychiatry. 2006;59:1151-1159.
812) Neumeister A., Goessler R., Lucht M. et al. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. Biol Psychiatry 1996;39:16-21.
813) Nichol M. B., Stimmel G. L., Lange S. C. Factors predicting the use of multiple psychotropic medications. J Clin Psychiatry. 1995;56(2):60-66.
814) Niederhofer H. [Therapy refractory depression: symptom improvement after antidepressant and methylphenidate combination therapy] [Article in German] Wien Med Wochenschr. 2002;152(21-22):578-580.
815) Nierenbcrg A. A., Papakostas G. I., Petersen T. et al. Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants. / Clin Psychopharmacol. 2003;23:92-95.

816) Nierenberg A. A., Amsterdam J. D. Treatment-resistant depression: Definition and treatment approaches. J Clin Psychiatry 1990;51:39-47.
817) Nierenberg A. A., Dougherty D., Rosenbaum J. F. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressants as antidepressant augmentation strategies. J Clin Psychiatry. 1998;59(5):60-63.
818) Nierenberg A. A., Keefe B. R., Leslie V. C., et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. J Clin Psychiatry1999;60:221-225.
819) Nierenberg, A.A., DeCecco, L.M.. 2001. Definitions of AD treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. J. Clin. Psychiatry. 2001;62(16):5-9.
820) Nitsche M. A., Boggio P. S., Fregni F., Pascual-Leone A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review.Exp Neurol. 2009;219(1):14-19.
821) Nobili F., Vitali P., Canfora M., et al. Effects of long-term Donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. Clin Neurophysiol. 2002;113(8):1241-1248.
822) Nobler M. S., Sackeim H. A. Recent developments in electroconvulsive therapy. Psychiatr Clin North Am: Annals of Drug Therapy. 2001;8:1-30.
823) Nolen W. A., Haffmans P. M., Bouvy P. F., Duivenvoorden H. J. Hypnotics as concurrent medication in depression. A placebo-controlled, double-blind comparison of flunitrazepam and lormetazepam in patients with major depression, treated witha (tri)cyclic antidepressant. J Affect Disord. 1993;28(3):179-188.
824) Normann C., Hummel B., Scharer L.O, et al. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebocontrolled, double-blind study. Journal of Clinical Psychiatry.2002;63:337-344.
825) Nowak G., Szewczyk B., Pilc A. Zinc and depression. An update. Pharmacol Rep. 2005;57(6):713-718.
826) Nulman I., Laslo D., Koren G. Treatment of epilepsy in pregnancy 1999. Drugs;57(4):535-44.
827) Nulman I., Rovet J., Stewart D. E., et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry 2002;159(11):1889-1895.
828) Nulman I., Rovet J., Stewart D. E., et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med 1997 ;336(4):258-262.
829) Nutt D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. The Journal of Clinical Psychiatry. 2008;69(supplement E1):4-7.
830) O'Reardon J. P., Amsterdam J. D. Treatment-resistant depression: progress and limitations. Psychiatr Ann 1998;28:633-40.
831) O'Brien S. M., Scully P., Fitzgerald P., Scott L. V., Dinan T. G. Plasma cytokine profiles in depressed patients who fail to respond to selective serotonin reuptake inhibitor therapy. J. Psychiatr. Res.2007:41:326-331.
832) Ognivenko V. M. [The effect of different periods of niamide administration on some indices of lipid metabolism]. [Article in Russian] Farmakol Toksikol. 1969;32(4):453-456.
833) Ohishi K., Ueno R., Nishino S., et al. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. Biol Psychiatry. 1988;23(4):326-334.
834) Ohlmeier M. D. [Pharmacotherapy of ADHD in adults with comorbid depression].[Article in German] Psychiatr Prax. 2007;34 Suppl 3:296-299.
835) Okamoto N., Nakai T., Sakamoto K., et al. Rapid antidepressant effect of ketamine anesthesia during electroconvulsive therapy of treatment-resistant depression: comparing ketamine and propofol anesthesia J ECT. 2010;26(3):223-227.
836) Okamura M., Akizuki N., Nakano T., et al. Clinical experience of the use of a pharmacological treatment algorithm for major depressive disorder in patients with advanced cancer. Psychooncology. 2008;17(2):154-160.
837) Okonkwo O. C., Sui X., Ahmed A. Disease-specific depression and outcomes in chronic heart failure: a propensity score analysis Compr Ther. 2007;33(2):65-70.
838) Ontiveros A., Fontaine R., Elie R. Refractory depression: the addition of lithium to fluoxetine or desipramine. Acta Psychiatr Scand. 1991;83(3):188-192.
839) O'Reardon J. P., Solvason H. B., Janicak P. G., et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial Biol Psychiatry. 2007;62(11):1208-1216.
840) Orengo C. A., Fullerton L., Kunik M. E. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapyJ Geriatr Psychiatry Neurol. 2005;18(1):20-24.

841) Osterheider M. [Trends in drug therapy of obsessive-compulsive disorders].[Article in German] Fortschr Neurol Psychiatr. 1995;63(1):23-27.
842) Ostroff R. B, Nelson J. C. Risperidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in major depression. J Clin Psychiatry. 1999;60(4):256-259.
843) Otani K., Yasui N., Kaneko S., Ohkubo T., et al. Carbamazepine augmentation therapy in three patients with trazodone-resistant unipolar depression. International Clinical Psychopharmacology.1999;11:55-57.
844) Otroshchenko N. P. Psychopharmacotherapy in combined treatment of depressive disorders in patients with brain pathology affected by the Chernobyl Atomic Electric Power Station accident].[Article in Russian] Lik Sprava. 2000;(6):8-10.
845) Otte C., Hinkelmann K., Moritz S., et al. Modulation of the mineralocorticoid receptor as add-on treatment in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study J Psychiatr Res. 2010;44(6):339-346.
846) Owen C., Rees A. M., Parker G. The role of fatty acids in the development and treatment of mood disorders Curr Opin Psychiatry. 2008;21(1):19-24.
847) Owenby R. K., Brown L. T., Brown J. N. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. Ann Pharmacother. 2011;45(1):95-100.
848) Ozsoy S., Esel E., Kula M. Serum oxytocin levels in patients with depression and the effects of gender and antidepressant treatment Psychiatry Res. 2009;169(3):249-252.
849) Pace T. W., Negi L. T., Adame D. D., et al. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioral responses to psychosocial stress. Psychoneuroendocrinology. 2009;34:87-98.
850) Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. Psychiatry Res. 1999;88:163-171.
851) Pae C. U. Pregabalin augmentation to antidepressants in patients with major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009;33(3):577-578.
852) Pae C. U., Marks D. M., Han C., et al. PreΓAMKlin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. Int Clin Psychopharmacol. 2009;24(1):29-33.
853) Page G. L., Laight D., Cummings M. H. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease.Int J Clin Pract. 2011;65(6):684-690.
854) Pagowska-Klimek I., Krajewski W. [The use of hypothermia in intensive therapy].[Article in Polish] Anestezjol Intens Ter. 2010;42(3):167-173.
855) Paholpak S. Clomipramine-resistant, fluoxetine-responsive obsessive compulsive disorder: a case report J Med Assoc Thai. 2002;85(10):1135-1138.
856) Pampallona S., Bollini P., Tibaldi G., et al. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. Archives of General Psychiatry. 2004;61(7):714-719.
857) Pandya M., Pozuelo L., Malone D. Electroconvulsive therapy: what the internist needs to know. Cleve Clin J Med. 2007;74(9):679-685.
858) Panossian A. , Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity Pharmaceuticals 2010;3:188-224.
859) Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression.Neuropsychiatr Dis Treat. 2008;4(1):145-154.
860) Papakostas G. I. Evidence for S-adenosyl-L-methionine (SAM-e) for the treatment of major depressive disorder J Clin Psychiatry. 2009;70(5):18-22.
861) Papakostas G. I., Fava M., Thase M. E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches Biol Psychiatry. 2008;63(7):699-704.
862) Papakostas G. I., Mischoulon D., Shyu I., et al. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. Am J Psychiatry. 2010;167(8):942-948.
863) Papakostas G. I., Petersen T. J., Kinrys G. et al. Aripiprazole augmentation of selective serotoninreuptake inhibitors for treatment-resistant major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry.2005;66:1326-1330.

864) Papakostas G. I., Petersen T. J., Nierenberg A. A., et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. Journal of Clinical Psychiatry.2004;65:217-221.
865) Papakostas G. I., Petersen T., Mischoulon D., et al. Serum folate, vitamin B12, and homocysteine in major depressive disorder, Part 1: predictors of clinical response in fluoxetine-resistant depression J Clin Psychiatry. 2004;65(8):1090-1095.
866) Papakostas G. I., Petersen T., Sonawalla S. B., et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology. 2003;47(3):146-151.
867) Papp L. A. Safety and efficacy of levetiracetam for patients with panic disorder: results of an open-label, fixed-flexible dose studyJ Clin Psychiatry. 2006;67(10):1573-1576.
868) Papp M., Moryl E. Antidepressant activity of non-competitive and competitive NMDA receptor antagonists in a chronic mild stress model of depression. European Journal of Pharmacology.1994;263:1-7.
869) Pariante C. M., Miller A. M. Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. Biol Psychiat. 2001;49:391-404.
870) Parker G., Brotchie H. Do the old psychostimulant drugs have a role in managing treatment-resistant depression? Acta Psychiatr Scand. 2010;121(4):308-314.
871) Parker G., Gibson N. A., Brotchie H., et al. Omega-3 fatty acids and mood disorders. Am J Psychiatry. 2006;163(6):969-978.
872) Parsons C. G., Danysz W., Quack G. Memantine is a clinical well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. Neuropharmacology 1999; 38:735-767.
873) Pascual-Leone A., Rubio B., Pallardo F., Catala M.D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet. 1996; 348:233-237.
874) Paslakis G., Luppa P., Gilles M., et al. Venlafaxine and mirtazapine treatment lowers serum concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate in depressed patients remitting during the course of treatment. J Psychiatr Res. 2010;44(8):556-860.
875) Pathak S., Johns E. S., Kowatch R. A. Adjunctive quetiapine for treatment-resistant adolescent major depressive disorder: a case seriesJ Child Adolesc Psychopharmacol. 2005;15(4):696-702.
876) Paulsen J. S., Nehl C., Hoth K. F., et al. Depression and stages of Huntington's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2005;17(4):496-502.
877) Paykel E. Epidemiology of refractory depression, in Refractory Depression: Current Strategies and Future Directions. Edited by Nolen W, Zohar J, Roose S, et al. New York, John Wiley and Sons, 1994.
878) Payne J. L., Meltzer-Brody S. Antidepressant use during pregnancy: current controversies and treatment strategies. Clin Obstet Gynecol. 2009 Sep;52(3):469-82.
879) Payne J. L., Palmer J. T., Joffe H. A reproductive subtype of depression: conceptualizing models and moving toward etiology. Harv Rev Psychiatry. 2009;17(2):72-86.
880) Payne N. A., Prudic J. Electroconvulsive therapy: Part I. A perspective on the evolution and current practice of ECT. J Psychiatr Pract. 2009 Sep;15(5):346-368.
881) Peet M., Horrobin D. F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. Arch Gen Psychiatry. 2002;59(10):913-919.
882) Pelton G. H., Harper O. L., Tabert M. H., et al. Randomized double-blind placebo-controlled donepezil augmentation in antidepressant-treated elderly patients with depression and cognitive impairment: a pilot study. Int J Geriatr Psychiatry. 2008;23(7):670-676.
883) Pérez V., Puiigdemont D., Gilaberte I., et al. Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. J Clin Psychopharmacol. 2001;21(1):36-45.
884) Perry E. B., Berman R. M., Sanacora G., et al. Pindolol augmentation in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors: a double-blind, randomized, controlled trialJ Clin Psychiatry. 2004 ;65(2):238-243.
885) Perugi G., Toni C., Frare F., et al. Effectiveness of adjunctive ГАМКpentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity? J Clin Psychopharmacol. 2002;22(6):584-591.
886) Petajan J. H., Gappmaier E., White A.T., Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Ann Neurol. 1996;39(4):432-441.

887) Peterson K., Carson S., Carney N. Hypothermia treatment for traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. J Neurotrauma 2008;25:62-71.
888) Petrie K., Dawson A. G., Thompson L., Brook R. A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. Biol Psychiatry 1993;33:526-30.
889) Philip N. S., Carpenter L. L., Tyrka A. R., et al. Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8-week, open-label study.J Clin Psychiatry. 2009;70(7):1026-1031.
890) Phillips K. A., Stout R. L. Associations in the longitudinal course of body dysmorphic disorder with major depression, obsessive-compulsive disorder, and social phobia. J Psychiatr Res. 2006;40(4):360-369.
891) Pidoplichko V. I., DeBiasi M. Williams J. T., Dani J. A. Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons.Nature. 1997;390(6658):401-444.
892) Pilkington K., Kirkwood G., Rampes H., Richardson J. Yoga for depression: the research evidence. J Affect Disord. 2005;89(1-3):13-24.
893) Piotrowska A., Młyniec K., Siwek A., et al. Antidepressant-like effect of chromium chloride in the mouse forced swim test: involvement of glutamatergic and serotonergic receptors. Pharmacol Rep. 2008;60(6):991-995.
894) Pirildar S., Sezgin U., Elbi H., et al. A preliminary open-label study of moclobemide treatment of pain disorder. Psychopharmacol Bull. 2003;37(3):127-134.
895) Pistovcakova J., Dostalek M., Sulcova A., Jezova D. Tiagabine treatment is associated with neurochemical, immune and behavioural alterations in the olfactory bulbectomized rat model of depression. Pharmacopsychiatry. 2008;41(2):54-59.
896) Pitche P. T. [Pellagra].[Article in French] Sante. 2005;15(3):205-208.
897) Pittenger C., Duman R. S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. Neuropsychopharmacology.2008;33:88-109.
898) Pizzi C., Rutjes A. W., Costa G. M., et al. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients withdepression and coronary heart disease. Am J Cardiol. 2011;107(7):972-979.
899) Polderman K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med 2009;37(7):186-202.
900) Polderman K. H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. Crit Care Med 2009;37:1101-1120.
901) Polderman K. H., Peerdeman S. M., Girbes A. R. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. J Neurosurg. 2001;94: 697-705.
902) Pope H. G. Jr, Amiaz R., Brennan B. P., et al. Parallel-group placebo-controlled trial of testosterone gel in men with major depressive disorder displaying an incomplete response to standard antidepressant treatment J Clin Psychopharmacol. 2010;30(2):126-134.
903) Pope, H. G., Cohane, G. H., Kanayama, G., et al. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. Am. J. Psychiatry. 2003;160:105-111.
904) Popeo D., Kellner C. H. ECT for Parkinson's disease. Med Hypotheses. 2009;73(4):468-469.
905) Popkin M. K., Callies A. L., Mackinzie T. B., et al. The outcome of antidepressant use in the medically ill. Arch Gen Psychiatry 1985;42:1160-1163.
906) Post F. The management and nature of depressive illness inlate life: a follow-through study. Br J Psychiatr 1972;121:393-404.
907) Post R. M., Altshuler L. L., Frye M. A., et al. Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorderJ Clin Psychiatry. 2005;66(3):370-374.
908) Powell H. S., Greenberg D. Tackling vitamin D deficiency. Postgrad Med. 2006;119(1):25-30.
909) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. American Journal of Psychiatry. 2000;157:1-45.
910) Prakash R., Gandotra S., Singh L. K., et al. Rapid resolution of delusional parasitosis in pellagra with niacin augmentation therapy. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(6):581-584.
911) Prange A. J. Jr, Loosen P. T. Hormone therapy in depressive diseases. Adv Biochem Psychopharmacol. 1982;32:289-296.
912) Predescu V., Riga D., Riga S., et al. Antagonic-stress. A new treatment in gerontopsychiatry and for a healthy productive life. Ann N Y Acad Sci. 1994;717:315-331.

913) Preskorn S. H., Weller E. B., Hughes C. W., et al. Depression in prepubertal children: dexamethasone nonsuppression predicts differentialresponse to imipramine vs. placebo. Psychopharmacol Bull. 1987;23(1):128-133.
914) Price C. S., Taylor F. B. A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapyDepress Anxiety. 2005;21(4):149-153.
915) Pridmore S., Belmaker R. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of psychiatric disorders. Psychiatry Clin. Neurosci. 1999;53(5):541-548.
916) Prikhozhan A. V., Narkevich V. B., Raevskiĭ K. S. [An experimental study of the antidepressive properties of captopril]. [Article in Russian] Biull Eksp Biol Med. 1991;112(11):492-494.
917) Prosser J. M., Yard S., Steele A., et al. A comparison of low-dose risperidone to paroxetine in the treatment of panicattacks: a randomized, single-blind study. BMC Psychiatry. 2009;9:25.
918) Prousky J. E. Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: a systematic review of the literature. Altern Med Rev. 2003;8(2):180-185.
919) Provotorov V. M., Kalinina O. A. [Effect of ACE inhibitors on the mental status of elderly patients with chronic cardiac insufficiency].[Article in Russian] Klin Med (Mosk). 2009;87(4):10-13.
920) Prudic J., Haskett R. F., Mulsant B., et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. Am J Psychiatry. 1996;153:985-992.
921) Purba J., Hoogendijk W., Hofman M., Swaab D. Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. Arch Gen Psychiatry 1996;53:137-43.
922) Puri B. K., Counsell S. J., Hamilton G., et al. Eicosapentaenoic acid in treatment-resistant depression associated with symptom remission, structural brain changes and reduced neuronal phospholipid turnover. Int J Clin Pract. 2001;55(8):560-563.
923) Quan N., Banks W. A. Brain-immune communication pathways. Brain Behav Immun. 2007;21:727-735.
924) Quitkin F. M., McGrath P. J., Stewart J. W., et al. Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine: a replication. Arch Gen Psychiatry 1990;47:935-941.
925) Rabenstein R. L., Caldarone B. J., Picciotto M. R .The nicotinic antagonist mecamylamine has antidepressant-like effects in wild-type but not beta2- or alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit knockout mice.Psychopharmacology (Berl). 2006;189(3):395-401.
926) Rabheru K. Special issues in the management of depression in older patients. Can J Psychiatry. 2004;49(3):41-50.
927) Rabkin J. G., McElhiney M. C., Rabkin R., Ferrando S. J. Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study J Clin Psychiatry. 2004;65(12):1688-1695.
928) Rabkin J. G., Wagner G. J., McElhiney M. C., et al. Testosterone versus fluoxetine for depression and fatigue in HIV/AIDS: a placebo-controlled trial. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(4):379-385.
929) Raison C. L., Capuron L., Miller A. H. Cytokines sing the blues: inflammation and pathogenesis of depression. Trends Immunol. 2006;27:24-31.
930) Raison C. L., Demetrashvili M., Capuron L., Miller A. H. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. CNS Drugs. 2005;19(2):105-123.
931) Ramírez N., Arranz B., Dueñas R. M., San L. [Electroconvulsive therapy and serotonergic system].[Article in Spanish] Actas Esp Psiquiatr. 2000;28(5):330-336.
932) Rasmussen K. G., Rummans T. A. Electroconvulsive therapy in the management of chronic pain. Curr Pain Headache Rep. 2002;6(1):17-22.
933) Rasmussen K. G., Sampson S. M., Rummans T. A. Electroconvulsive therapy and newer modalities for the treatment of medication-refractory mental illness. Mayo Clin Proc. 2002; 77(6):552-556.
934) Rasmussen N. A., Schrøder P., Olsen L. R, et al. Modafinil augmentation in depressed patients with partial response to antidepressants: a pilot study on self-reported symptoms covered by the Major Depression Inventory (MDI) and the Symptom Checklist (SCL-92) Nord J Psychiatry. 2005;59(3):173-178.
935) Ravaris C. L., Brink-Johnsen C , Elliot B. Clinical use of ketoconazole in hypocortisoluric depressives. Biological Psychiatry.1994;35:679.
936) Ravikumar A., Arun P., Devi K. V., Kurup P. A. Endogenous strychnine, nicotine, and morphine--description of hypo and hyper-strychninergic, nicotinergic and morphinergic state in relation to neuropsychiatric diseases.Indian J Exp Biol. 2000;38(6):559-566.

937) Rees K., Bennett P., West R., et al. Psychological interventions for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2) CD002902.
938) Regen F., Anghelescu I. [«How quickly do antidepressants works»?]. [Article in German] MMW Fortschr Med. 2006;Spec no. 2:82-6.
939) Regier D. A., Farmer M. E., Rae D. S., et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. JAMA 1990;264:2511-2518.
940) Reis M., Kallen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and deliveryoutcome. JClin Psychopharmacol 2008;28(3):279-288.
941) Renard C. E., Fiocco A. J., Clenet F., et al. Is dopamine implicated in the antidepressant-like effects of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test? Psychopharmacology (Berl) 2001;159:42-50.
942) Reus V. I., Wolkowitz O. M. Antiglucocorticoid drugs in the treatment of depression. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10(10):1789-1796.
943) Reynolds C. F. 3rd, Butters M. A., Lopez O., et al. Maintenance treatment of depression in old age: a randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of donepezil combined with antidepressant pharmacotherapy Arch Gen Psychiatry. 2011;68(1):51-60.
944) Ribeiro R. B., Rosa M. A., Rigonatti S. P. Electroconvulsive therapy and monoamine oxidase inhibitors. Rev Bras Psiquiatr. 2008; 30(4):406-407.
945) Richelson E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. Mayo Clin Proc. 1983;58:40-46.
946) Ridout F., Meadows R., Johnsen S., Hindmarch I. A. placebo controlled investigation into the effects of paroxetine and mirtazapine on measures related to car driving performanceHum Psychopharmacol. 2003;18(4):261-269.
947) Ries R. K., Wittkowsky A. K. Synergistic action of alprazolam with tranylcypromine in drug-resistant atypical depression with panic attacks. Biol Psychiatry. 1986 May;21(5-6):522-6.
948) Rios E. R., Venâncio E. T., Rocha N. F., et al. Melatonin: pharmacological aspects and clinical trends. Int J Neurosci. 2010;120(9):583-590.
949) Rocha F. L., Hara C. Lamotrigine augmentation in unipolar depression. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18(2):97-9.
950) Rogers M. A., Kasai K., Koji M., et al. Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence Neurosci Res. 2004;50(1): 1-11.
951) Rogóz Z., Skuza G., Daniel W. A., et al. Amantadine as an additive treatment in patients suffering from drug-resistant unipolar depression Pharmacol Rep. 2007;59(6):778-784.
952) Rogóz Z., Skuza G., Wójcikowski J., et al. Effect of metyrapone supplementation on imipramine therapy in patients with treatment-resistant unipolar depression Pol J Pharmacol. 200;56(6):849-855.
953) Romaldini J. H., Sgarbi J. A., Farah C. S. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. Arquivos Brasileiros de Endocrinolologiae Metabolologia.2004;48:147-158.
954) Roose S. P. Treatment of depression in patients with heart disease. Biol Psychiatry. 2003;54:262-268.
955) Ross B. M. Omega-3 fatty acid deficiency in major depressive disorder is caused by the interaction between diet and a genetically determined abnormality in phospholipid metabolismMed Hypotheses. 2007;68(3):515-24.
956) Rossignol D. A., Rossignol L. W., Smith S., et al. Hyperbaric treatment for children with autism:a multicenter, randomized double-blind,controlled trialBMC Pediatr. 2009;9:21.
957) Royal College of Psychiatrists. Neurosurgery for Mental Disorder. Report from the Neurosurgery Working Group of the Royal College of Psychiatrists. London: Royal College of Psychiatrists, 2000.
958) Rucker J., Cook M. A case of prolonged seizure after ECT in a patient treated with clomipramine, lithium, L-tryptophan, quetiapine, and thyroxine for major depression. J ECT. 2008;24(4):272-274.
959) Rudas S., Schmitz M., Pichler P., Baumgartner A. Treatment of refractory chronic depression and dysthymia with high-dose thyroxine. Biol Psychiatry. 1999;45(2):229-233.
960) Rudolph R. L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. J Clin Psychopharmacol. 1998;18(2):136-144.

961) Ruhé H. G., van Rooijen G. , Spijker J., et al. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. J Affect Disord. 2011 Mar 22.
962) Rupniak N. M. Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. Curr Opin Investig Drugs. 2002;3(2):257-261.
963) Rush A. J. The varied clinical presentations of major depressive disorder. J Clin Psychiatry.2007;68(8):4-10.
964) Rush A. J., George M. S., Sackeim H. A., et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. Biol Psychiatry. 2000;47(4):276-286.
965) Rush A. J., Thase M. E., Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. Biol Psychiatry 2003;53:743-753.
966) Russo E., Citraro R., Scicchitano F., et al. ViГAMKtrin has antiepileptogenic and antidepressant effects in an animal model of epilepsy and depression comorbidity. Behav Brain Res. 2011;225(1):373-376.
967) Ryan N. D., Meyer V., Dachille S., et al. Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988;27(3):371-376.
968) Ryan N. D., Puig-Antich J., Rabinovich H., et al. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1988;27(6):755-758.
969) Rybakowski J. K., Suwalska A., Chlopocka-Woźniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. Neuropsychobiology. 1999;40(3):134-139.
970) Sackeim H. A., Decina P., Kanzler M. et al. Effects of electrode placement on the efficacy of titrated, low-dose ECT. Am J Psychiatry. 1987;144:1449-1455.
971) Sackeim H. A., Devanand D. P., Prudic J. Stimulus intensity, seizure threshold, and seizure duration: impact on the efficacy and safety of electroconvulsive therapy. Psychiatr Clin North Am. 1991;14:803-843.
972) Sackeim H. A., Prudic J., Devanand D. P., et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. Arch Gen Psychiatry. 2000;57:425-434.
973) Sackeim H. A., Prudic J., Devanand D. P., et al. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. J Clin Psychopharmacol. 1990;10:96-104.
974) Saeed S. A., Antonacci D. J., Bloch R. M. Exercise, yoga, and meditation for depressive and anxiety disorders. Am Fam Physician. 2010;81(8):981-986.
975) Sagud M., Mihaljević-Peles A., Mück-Seler D, et al. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. Psychopharmacology (Berl). 2006;187(4):511-514.
976) Saito V. M., Wotjak C. T., Moreira F. A. [Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders?]. [Article in Portuguese] Rev Bras Psiquiatr. 2010;32(1):7-14.
977) Sakai K., Nakajima T., Fukuhara N. [A suspected case of alcoholic pellagra encephalopathy with marked response to niacin showing myoclonus and ataxia as chief complaints].[Article in Japanese]. No To Shinkei. 2006;58(2):141-144.
978) Salgado-Delgado R., Tapia Osorio A., Saderi N., Escobar C. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. Depress Res Treat. 2011;2011:839743.
979) Salín-Pascual R. J., de la Fuente J. R., Galicia-Polo L., Drucker-Colín R. Effects of transderman nicotine on mood and sleep in nonsmoking major depressed patients.Psychopharmacology (Berl). 1995;121(4):476-479.
980) Sallee F. R., Vrindavanam N. S., Deas-Nesmith D., et al. Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: double-blind, controlled trialAm J Psychiatry. 1997;154(5):668-673.
981) Salloway S., Ferris S., Kluger A., et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2004 Aug 24;63(4):651-657.
982) Sanacora G., Berman R. M., Cappiello A., et al. Addition of the alpha2-antagonist yohimbine to fluoxetine: effects on rate of antidepressant response. Neuropsychopharmacology. 2004;29(6):1166-1171.
983) Sánchez-Villegas A., Doreste J., Schlatter J., et al. Association between folate, vitamin B(6) and vitamin B(12) intake and depression in the SUN cohort study. J Hum Nutr Diet. 2009;22(2):122-133.

984) Sandyk R. Zinc deficiency in attention-deficit hyperactivity disorder. Int J Neurosci. 1990;52(3-4):239-141.
985) Sanmartin C., Plano D., Font M., Palop J. A. Selenium and clinical trials: new therapeutic evidence for multiple diseases.Curr Med Chem. 2011;18(30):4635-4650.
986) Santarelli L., Saxe M., Gross C., et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Science. 2003;301:805-809.
987) Santermans L., Vanderbruggen N., Zeeuws D., Baeken C. Successful ECT treatment after relapse during VNS therapy. Psychiatr Danub. 2010;22(1):166.
988) Sapolsky R. M. Stress hormones: Good and bad. Neurobiology of Disease. 2000;7:540-542.
989) Sasaki T., Yukizane T., Atsuta H., et al. [A case of thiamine deficiency with psychotic symptoms--blood concentration of thiamine and response to therapy]. [Article in Japanese]Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2010;112(2):97-110.
990) Satel S. L. Nelson J. C. Stimulants in the treatment of depression: a critical overview. J Clin Psychiatry. 1989;50(7):241-249.
991) Sato K., Kawamura T., Yamagiwa S. The «Senobi» breathing exercise ameliorates depression in obese women through up-regulation of sympathetic nerve activity and hormone secretion. Biomed Res. 2011;32(2):175-180.
992) Scantamburlo G., Ansseau M., Geenen V., Legros J. J. Intranasal oxytocin as an adjunct to escitalopram in major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011;23(2):E5.
993) Schaffer C. B., Nordahl T. E., Schaffer L. C., Howe J. Mood-elevating effects of opioid analgesics in patients with bipolar disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2007;19(4):449-452.
994) Schaller J. L., Burkland G. A., Langhoff P. J. Do bartonella infections cause agitation, panic disorder, and treatment-resistantdepression? MedGenMed. 2007;9(3):54.
995) Schiffer R. B., Babigian H. M. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis. An epidemiologic study. Arch Neurol. 1984;41(10):1067-1069.
996) Schindler F., Anghelescu I. G. Lithium versus lamotrigine augmentation in treatment resistant unipolar depression: a randomized, open-label study. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(3):179-182.
997) Schiöth H. B., Frey W. H., Brooks S. J., Benedict C. Insulin to treat Alzheimer's disease: just follow your nose? Expert Rev Clin Pharmacol. 2012;5(1):17-20.
998) Schmauss M., Erfurth A. [Combination therapies in antidepressive drug refractory depression--an overview]. [Article in German] Fortschr Neurol Psychiatr. 1996;64(10):390-402.
999) Schmauss M., Laakmann G., Dieterle D. Effects of alpha 2-receptor blockade in addition to tricyclic antidepressants in therapy-resistant depressionJ Clin Psychopharmacol. 1988;8(2):108-111.
1000) Schmauss M., Messer T. [Augmentation strategies for therapy resistant depression — a review]. [Article in German] Psychiatr Prax. 2007 May;34(4):165-74.Nutt DJ. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. J Clin Psychiatry. 2006;67(6):3-8.
1001) Schneider F., Habel, U., Volkmann J., et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus enhances emotional processing in Parkinson disease. Archives of General Psychiatry.2003;60:296-302.
1002) Schoenknecht P., Olbrich S., Sander C., et al. Treatment of acute mania with modafinil monotherapy. Biol Psychiatry. 2010;67(11):55-57.
1003) Schrader L. M., Cook I. A., Miller P. R. et al. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: First proof of concept in an open pilot trial. Epilepsy Behav. 2011 Aug 3.
1004) Schroer S., Macpherson H. Acupuncture, or non-directive counselling versus usual care for the treatment of depression: a pilot study. Trials. 2009;10:3.
1005) Schulberg H. C., Pilkonis P. A., Houck P. The severity of major depression and choice of treatment in primary care practice J Consult Clin Psychol. 1998;66(6):932-938.
1006) Schürks M., Overlack M., Bonnet U. Naltrexone treatment of combined alcohol and opioid dependence: deterioration of co-morbid major depression. Pharmacopsychiatry. 2005;38(2):100-102.
1007) Seder D. B., Van der Kloot T. E. Methods of cooling: Practical aspects of therapeutic temperature management. Crit Care Med 2009;37:211-218.
1008) Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. Can J Psychiatry. 2002;47(1):27-38.

1009) Seidman S. N., Spatz E., Rizzo C., Roose S. P. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. J Clin Psychiatry. 2001;62(6):406-412.
1010) Sepede G., De Berardis D., Gambi F., et al. Olanzapine augmentation in treatment-resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(1):45-49.
1011) Serafini G., Pompili M., Del Casale A., et al. Duloxetine versus venlafaxine in the treatment of unipolar and bipolar depression. Clin Ter. 2010;161(4):321-327.
1012) Serradeil-Le Gal C., Wagnon J. 3rd, Tonnerre B., et al. An overview of SSR149415,a selective nonpeptide vasopressin V(1b) receptorantagonist for the treatment of stress-related disorders. CNS Drug Rev. 2005;11(1):53-68.
1013) Serrano C. V. Jr, Setani K. T., Sakamoto E. Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications Vasc Health Risk Manag. 2011;7:159-164.
1014) Serretti A., Chiesa A., Calati R., et al. Novel antidepressants and panic disorder: evidence beyond current guidelines. Neuropsychobiology. 2011;63(1):1-7.
1015) Seth R., Jennings A. L., Bindman J., et al. Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression. Br J Psychiatry. 1992;161:562-565.
1016) Shea M. T., Widiger T. A., Klein M. H. Comorbidity of personality disorders and depression: implications for treatment. J Consult Clin Psychol 1992;60:857-868.
1017) Sheline Y. I., Gado M. H., Kraemer H. C. Untreated depression and hippocampal volume loss. Am J Psychiatry. 2003;160(8):1516-1518.
1018) Sheline Y. I., Sanghavi M., Mintun M. A., Gado M. H Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. J Neurosci. 1999;19(12):5034-5043.
1019) Shelton R. C., Reddy R. Adjunctive use of modafinil in bipolar patients: just another stimulant or not? Curr Psychiatry Rep. 2008;10(6):520-524.
1020) Shelton R. C., Tollefson G. D., Tohen M., et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. Am J Psychiatry. 2001 Jan;158(1):131-134.
1021) Sher L. Depression and suicidal behavior in alcohol abusing adolescents: possible role of selenium deficiency.Minerva Pediatr. 2008;60(2):201-209.
1022) Shergill S. S., Katona C. L. Pharmacological choices after one antidepressant fails: a survey of UK psychiatrists. J Affect Disord. 1997;43(1):19-25.
1023) Shevchuk N. A. Adapted cold shower as a potential treatment for depression. Med Hypotheses. 2008;70(5):995-1001.
1024) Shevchuk N. A. Hydrotherapy as a possible neuroleptic and sedative treatment. Med Hypotheses. 2008;70(2):230-238.
1025) Shevchuk N. A. Possible use of repeated cold stress for reducing fatigue in chronic fatigue syndrome: a hypothesis. Behav Brain Funct. 2007;3:55.
1026) Shevchuk N. A., Radoja S. Possible stimulation of anti-tumor immunity using repeated cold stress: a hypothesis. Infect Agent Cancer. 2007;2:20.
1027) Shigemura J., Nomura S., Kuwahara T., Sanga M. [Successful treatment using high-dose amoxapine for a depressive patient]. [Article in Japanese] Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi. 1999;19(3):119-125.
1028) Shih M., Yang Y. H., Koo M. A meta-analysis of hypnosis in the treatment of depressive symptoms: a brief communication.Int J Clin Exp Hypn. 2009;57(4):431-442.
1029) Shiloh R., Weizman A., Weizer N., et al. [Antidepressive effect of pyridoxine (vitamin B6) in neuroleptic-treated schizophrenic patients with co-morbid minor depression--preliminary open-label trial]. [Article in Hebrew] Harefuah. 2001;140(5):369-370.
1030) Shimodozono M., Kawahira K., Kamishita T., et al, Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. Int J Neurosci. 2002;112(10):1173-1181.
1031) Shores M. M., Kivlahan D. R., Sadak T.I., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of testosterone treatment in hypogonadal older men with subthreshold depression (dysthymia or minor depression) J Clin Psychiatry. 2009 ;70(7):1009-1016.
1032) Shytle R. D., Silver A. A., Lukas R. J. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants.Mol Psychiatry. 2002;7(6):525-535.

1033) Silver A. A., Shytle R. D., Sheehan K. H., et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of mecamylamine monotherapy for Tourette's disorder.J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001;40(9):1103-1110.
1034) Silver M. A. Depression and heart failure: an overview of what we know and don't know. Cleve Clin J Med. 2010 Jul;77(3):7-11.
1035) Simeon D., Guralnik O., Knutelska M., et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in depersonalization disorder. Neuropsychopharmacology. 2001;25(5):793-795.
1036) Simon G. Collaborative care for mood disorders.Curr Opin Psychiatry. 2009;22(1):37-41.
1037) Simon G. E., Ludman E. J. Predictors of early dropout from psychotherapy for depression in community practice. Psychiatr Serv. 2010;61(7):684-689.
1038) Simon G., Cunningham M., Davis R. Outcomes of prenatal anti-depressant exposure. Am J Psychiatry. 2002;159:2055-2061.
1039) Simon J. S., Nemeroff C. B. Aripiprazole augmentation of antidepressants for the treatment of partially responding and nonresponding patients with major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66(10):1216-1220.
1040) Simon N. M., Hoge E. A., Fischmann D., et al. An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders. J Clin Psychiatry. 2006;67(3):381-385.
1041) Simon P., Lecrubier Y., Jouvent R., et al. Beta-receptor stimulation in the treatment of depression. Adv Biochem Psychopharmacol. 1984;39:293-299.
1042) Simonoff M., Conri C., Simonoff G. Vanadium in depressive states. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1986;59(7):463-466.
1043) Singh T., Rajput M. I. Alprazolam as a monotherapy for anxiety and depression. Psychiatry (Edgmont). 2005;2(11):32.
1044) Sivertz K., Kostaras X. The use of psychotropic medications in pregnancy and lactation. BC Medical Journal. 2005;47(3):135-138.
1045) Siwek M., Dudek D., Paul I. A., et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: a double blind, placebo-controlled study. J Affect Disord. 2009;118(1-3):187-195.
1046) Skobowiat C., Dowdy J. C., Sayre R. M., et al. Cutaneous hypothalamic-pituitary-adrenal axis homolog: regulation by ultraviolet radiation Am J Physiol Endocrinol Metab. 2011;301(3):484-93.
1047) Skolnick P. Modulation of glutamate receptors: strategies for the development of novel antidepressants. Amino Acids.2002;23:153-159.
1048) Skop B. P., Brown T. M. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors.Psychosomatics. 1996;37(1):12-16.
1049) Slominski A. Identification of beta-endorphin, alpha-MSH and ACTH peptides in cultured human melanocytes, melanoma and squamous cell carcinoma cells by RP-HPLC. Exp Dermatol.1998;7:213-216.
1050) Slominski A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. Exp Dermatol. 2009;18(9):760-763.
1051) Slone D., Siskind V., Heinonen O. P., et al. Antenatalexposureto the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatalmortality rate, birthweight and intelligence quotient score. Am J Obstet Gynecol 1977;128:486-488.
1052) Sluzewska A., Rybakowski J., Bosmans E., et al. Indicators of immune activation in major depression. Psychait Res. 1996;64:162-167.
1053) Smeraldi E., Benedetti F., Barbini B. et al. Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression: a placebo-controlled trial. Neuropsychopharmacology 1999;20:380-5.
1054) Smith C. A., Hay P. P., Macpherson H. Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD004046.
1055) Smith L. A., Cornelius V. R., Azorin J. M., et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis J Affect Disord. 2010;122(1-2):1-9.
1056) Smith W. H. Brief hypnotherapy of severe depression linked to sexual trauma: a case study.Int J Clin Exp Hypn. 2004;52(3):203-217.
1057) Smith W. T., Londborg P. D., Glaudin V., Painter J. R. Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. Am J Psychiatry. 1998 Oct;155(10):1339-1345.
1058) Snellen M., Galbally M., Udechuku A, et al. Psychotropic Medication in Pregnancy/Lactation. Revised 2nd Edition. Mercy Health & Aged Care: Melbourne; 2007. Pharmacy Department Mercy Hospital for Women. October 2007.

1059) Soares C. N., Cohen L. S. The perimenopause, depressive disorders, and hormonal variability. Sao Paulo Med J. 2001;119(2):78-83.
1060) Song C., Lin A., Bonaccorso S., et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. J Affect Disord. 1998 Jun;49(3):211-219.
1061) Souery D. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91.
1062) Souery D., Lipp O., Massat I., et al. The characterization and definitions of treatment-resistant mood disorders, in Treatment-Resistant Mood Disorders. Edited by Amsterdam J, Hornig M, Nierenberg A. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2001.
1063) Souery D., Serretti A., Calati R., et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: Effect of continuation or switching strategies. A randomized open study World J Biol Psychiatry. 2011;12(5):364-375.
1064) Souery D., Serretti A., Calati R., et al. Switching Antidepressant Class Does Not Improve Response or Remission in Treatment-Resistant Depression. J Clin Psychopharmacol. 2011;31(4):512-516.
1065) Spencer J. D., Schallreuter K. U. Regulation of pigmentation in human epidermal melanocytes by functional high affinity {beta}-MSH/MC4-R signalling. Endocrinology. 2009;150:1250-1258.
1066) Spila B., Szumiłło A. [ГАМКpentin (GBP) in panic disorders--case report]. [Article in Polish] Psychiatr Pol. 2006;40(6):1061-1068.
1067) Spinelli M., Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. Am J Psychiatry. 2003;160:555-562.
1068) Sporn J., Ghaemi S. N., Sambur M. R., et al. Pramipexole augmentation in the treatment of unipolar and bipolar depression: a retrospective chart reviewAnn Clin Psychiatry. 2000;12(3):137-140.
1069) Stahl S. M., Grady M. M., Moret C., Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. CNS Spectr. 2005;10(9):732-747.
1070) Stahl S. M., Pradko J. F., Haight B. R., et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2004;6(4):159-166.
1071) Staritsina O. N. The experience of using Schizandra preparations against depressive states inpsychiatry. Zdravookhr. Kazakhstana (Alma-Ata) 1946; 6/7:42-44.
1072) Steele J. D., Christmas D., Eljamel M. S., Matthews K. Anterior cingulotomy for major depression: clinical outcome and relationship to lesion characteristics Biol Psychiatry. 2008;63(7):670-677.
1073) Stein G., Bernadt M. Lithium augmentation therapy in tricyclic-resistant depression. A controlled trial using lithium in low and normal doses. Br J Psychiatry. 1993;162:634-640.
1074) Steketee G., Chambless D. L., Tran G. Q. Effects of axis I and II comorbidity on behavior therapy outcome for obsessive-compulsive disorder and agoraphobia. Compr Psychiatry. 2001;42(1):76-86.
1075) Stevens D. L. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors, second-generation antipsychotics, and neuroleptic malignant syndromeAnn Pharmacother. 2008;42(9):1290-1297.
1076) Stewart D. E., Rolfe D. E, Robertson E. Depression, estrogen, and the Women's Health Initiative. Psychosomatics. 2004 ;45(5):445-447.
1077) Stewart D. E. Physical symptoms of depression: unmet needs in special populations. J Clin Psychiatry. 2003;64(7):12-16.
1078) Stoll A. L., Pillay S. S., Diamond L, et al. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: a case series. Journal of Clinical Psychiatry. 1996;57:72-76.
1079) Stoll A. L., Rueter S. Treatment augmentation with opiates in severe and refractory major depression. Am J Psychiatry. 1999;156(12):2017.
1080) Stoll A. L., Severus W. E., Freeman M. P. et al. Omega 3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. Archives of General Psychiatry. 1999;56: 407-412.
1081) Stoppe G., Dören M. Critical appraisal of effects of estrogen replacement therapy on symptoms of depressed mood Arch Womens Ment Health. 2002;5(2):39-47.

1082) Stouthart P. J., Deijen J. B., Roffel M., et al. Quality of life of growth hormone (GH) deficient young adults during discontinuation and restart of GH therapy. Psychoneuroendocrinology. 2003;28(5):612-626.
1083) Stowe Z. N., Llewellyn A. M., Strader J. R. et al. Placental passage of antidepressants. American Psychiatric Association Annual Meeting. Abstract. 1997.
1084) Strober M., Freeman R., Rigali J., et al. The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence: II. Effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1992;31(1):16-20.
1085) Strober M., Pataki C., DeAntonio M. Complete remission of 'treatment resistant' severe melancholia in adolescents with phenelzine: two case reports. J Affect Disord. 1998l;50(1):55-58.
1086) Ströhle A., Pasini A., Romeo E., et al. Fluoxetine decreases concentrations of 3 alpha, 5 alpha-tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) in major depression. J Psychiatr Res. 2000;34(3):183-186.
1087) Stryjer R., Strous R. D., Shaked G., et al.Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. Int Clin Psychopharmacol. 2003;18(2):93-96.
1088) Subject: posts & cores: state of the art. Oral Health. 1991;81(11):31-32.
1089) Sumen-Secgin G., Cimsit M., Ozek M., Eroglu L. Antidepressant-like effect of hyperbaric oxygen treatment in forced-swimming test in rats. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2005;27(7):471-474.
1090) Suppes T., Chisholm K. A., Dhavale D., et al. Tiagabine in treatment refractory bipolar disorder: a clinical case series. Bipolar Disord. 2002;4(5):283-289.
1091) Szewczyk B., Poleszak E., Sowa-Kućma M., et al. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action. Pharmacol Rep. 2008;60(5):588-589.
1092) Szyguła-Jurkiewicz B., Duszańska A., Polański L. Is depression a problem in patients with chronic heart failure? Pol Arch Med Wewn. 2008;118(1-2):52-56.
1093) Takahashi H., Kamata M., Yoshida K., et al. Remarkable effect of milnacipran, a serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI), on depressive symptoms in patients with Parkinson's disease who have insufficient response to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): two case reports. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005;29(2):351-353.
1094) Takahashi H., Sugita T., Yoshida K., et al. Effect of quetiapine in the treatment of panic attacks in patients with schizophrenia: 3 case reports J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16(1):113-5.
1095) Tan E., Marks I. M., Marset, P. Bimedial leucotomy in obsessive-compulsive neurosis: a controlled serial enquiry. British Journal of Psychiatry. 1971;118:155-164.
1096) Tandberg E., Larsen J. P., Aarsland D., Cummings J. L.The occurrence of depression in Parkinson's disease. A community-based study. Clin Neurophysiol. 2007;118(10):2189-2194.
1097) Taragano F. E., Bagnatti P., Allegri R. F. A double-blind, randomized clinical trial to assess the augmentation with nimodipine of antidepressant therapy in the treatment of «vascular depression». Int Psychogeriatr. 2005;17(3):487-498.
1098) Taylor J. W Mental symptoms and electrolyte imbalance. Aust N Z J Psychiatry. 1979;13(2):159-160.
1099) Taylor M. J., Freemantle N., Geddes J. R., Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(11):1217-1223.
1100) Taylor M. J., Wilder H., Bhagwagar Z., Geddes J. Inositol for depressive disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD004049.
1101) Teasdale J. D., Segal Z. V., Williams J. M., et al. Prevention of relapse/recurrence in major depression by mindfulness-based cognitive therapy. J Consult Clin Psychol. 2000;68(4):615-623.
1102) Teicher M. H., Glod C., Cole J. O. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. Am J Psychiatry. 1990;147(2):207-210.
1103) Terenius L., Wahlström A., Agren H. Naloxone (Narcan) treatment in depression: clinical observations and effects on CSF endorphins and monoamine metabolites. Psychopharmacology (Berl). 1977;54(1):31-33.
1104) Terman M., Terman J. S. Light therapy for seasonal and nonseasonal depression: efficacy, protocol, safety, and side effects. CNS Spectr. 2005;10(8):647-663.
1105) Tess A. V., Smetana G. W. Medical evaluation of patients undergoing electroconvulsive therapy. N Engl J Med. 2009;360(14):1437-1444.

1106) Thase M. E. The role of axis II comorbidity in the management of patients with treatment resistant depression. Psychiatr Clin North Am 1996;19(2):287-309.
1107) Thase M. E. Therapeutic alternatives for difficult-to-treat depression: a narrative review of the state of the evidence. CNS Spectr. 2004;9(11):808-816.
1108) Thase M. E. What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression? J Clin Psychiatry. 2002;63(2):95-103.
1109) Thase M. E., Blomgren S. L., Birkett M. A., et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. Journal of Clinical Psychiatry.1997;58:16-21.
1110) Thase M. E., Frank E., Mallinger A. G., et al. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression, III: efficacy of monoamine oxidase inhibitors. J Clin Psychiatry 1992;53:5-11.
1111) Thase M. E., Friedman E. S., Biggs M. M., et al. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. American Journal of Psychiatry. 2007;164(5):739-752.
1112) Thase M. E., Howland R. H., Friedman E. S. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. J Clin Psychiatry. 1998;59(5):5-12; discussion 13-5.
1113) Thase M. E., Howland R. Refractory depression: Relevance of psychosocial factors and therapies. Psychiatr Ann. 1994;24:232-240.
1114) Thase M. E., Kupfer D. J. Characteristics of treatment-resistant depression. In: Zohar J., Belmaker R. H., eds. Treating resistant depression. New York: PMA Publishing, 1987. — P. 23-45.
1115) Thase M. E., Rush A. J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. J Clin Psychiatry. 1997;58(13):23-29.
1116) Thase M. E., Trivedi M. H., Rush A. J. MAOIs in the contemporary treatment of depression. Neuropsychopharmacology. 1995;12(3):185-219.
1117) Thase M. New approaches to managing difficult-to-treat depressions. J Clin Psychiatry. 2003;64(1):3-4.
1118) Thomas S. P., Nandhra H. S., Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD) J Ment Health. 2010;19(2):168-175.
1119) Thombs B. D., Bass E. B., Ford D. E., et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. J Gen Intern Med. 2006;21(1):30-38.
1120) Thompson D. S. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecologicaloncology. Psychosomatics. 2000;41(4):356-359.
1121) Thomson J., Rankin H., Ashcroft G. W., et al. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. Psychol Med 1982;12:741-751.
1122) Thurber S., Ensign J., Punnett A. F., Welter K. A meta analysis of antidepressant outcomestudies that involved children andadolescents. J Clin Psychol. 1995;51(3):340-345.
1123) Toneatto T., Nguyen L. Does mindfulness meditation improve anxiety and mood symptoms? A review of the controlled research. Can J Psychiatry. 2007;52(4):260-266.
1124) Tournier M., Grolleau A., Cougnard A., et al. The prognostic impact of psychotropic drugs in intentional drug overdose. Pharmacopsychiatry. 2009;42(2):51-56.
1125) Treggiari-Venzi M., Borgeat A., Fuchs-Buder T., et al. Overnight sedation with midazolam or propofol in the ICU: effects on sleep quality, anxiety and depression. Intensive Care Med. 1996;22(11):1186-1190.
1126) Tripathi B. M., Majumder P. Lactating mother and psychotropic drugs. Mens Sana Monogr. 2010;8(1):83-95.
1127) Trivedi M. H. Major depressive disorder: remission of associated symptoms. J Clin Psychiatry.2006;67(6):27-32.
1128) Trivedi M. H. Treatment-resistant depression: new therapies on the horizon. Ann Clin Psychiatry. 2003;15(1):59-70.
1129) Trivedi R. B., Nieuwsma J. A., Williams J. W. Jr., Baker D. Evidence Synthesis for Determining the Efficacy of Psychotherapy for Treatment Resistant Depression, 2009.
1130) Tsang H. W., Chan E. P., Cheung W. M. Effects of mindful and non-mindful exercises on people with depression: a systematic review. Br J Clin Psychol. 2008;47(Pt 3):303-322.
1131) Tsang H. W., Fung K. M., Chan A. S., et al. Effect of a qigong exercise programme on elderly with depression. Int J Geriatr Psychiatry. 2006;21(9):890-897.
1132) Tsankova N., Renthal W., Kumar A., Nestler E. J. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. Nat Rev Neurosci. 2007;8:355-367.

1133) Turner-Stokes L., Hassan N. Depression after stroke: a review of the evidence base to inform the development of an integrated care pathway. Part 2: Treatment alternatives.Clin Rehabil. 2002;16(3):248-260.
1134) Tzischinsky O., Pal I., Epstein R., et al. The importance of timing in melatonin administration in a blind man. J Pineal Res 1992;12:105-108.
1135) Uebelacker L. A., Epstein-Lubow G., Gaudiano B. A., et al. Hatha yoga for depression: critical review of the evidence for efficacy, plausible mechanisms of action, and directions for future researchJ Psychiatr Pract. 2010;16(1):22-33.
1136) Ueda N., Nakamura J. [Side effects and its countermeasures of antidepressant].[Article in Japanese] Nihon Rinsho. 2001;59(8):1535-1538.
1137) Urban J. D., Vargas G. A., von Zastrow M., Mailman R. B. Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways. Neuropsychopharmacology. 2007;32(1):67-77.
1138) Ursini F., Pipicelli G., Grembiale R. D. Efficacy and safety of duloxetine in fibromyalgia. Clin Ter. 2010;161(4):391-395.
1139) Uzbay T. I. Tianeptine: potential influences on neuroplasticity and novel pharmacological effects. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(4):915-924.
1140) Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material Psychosom Med. 2007;69(1):17-22.
1141) Vahdat Shariatpanaahi M., Vahdat Shariatpanaahi Z., Moshtaaghi M., et al. The relationship between depression and serum ferritin level. Eur J Clin Nutr. 2007;61(4):532-535.
1142) Vaishnavi S., Alamy S., Zhang W., et al. Quetiapine as monotherapy for social anxiety disorder: a placebo-controlled study Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007;31(7):1464-1469.
1143) Van de Meent H., Geurts A.C., Van Limbeek J. Pharmacologic treatment of poststroke depression: a systematic review of the literature . Top Stroke Rehabil. — 2003;10(1):79-92.
1144) van den Broek, W. W., Birkenhager, T.K., Mulder, P.G., et al. Imipramine is effective in preventing relapse in electroconvulsive therapy-responsive depressed inpatients with prior pharmacotherapy treatment failure: a randomized, placebo-controlled trial. J. Clin. Psychiatry/ 2006;67;263-268.
1145) van Londen L., Goekoop J., van Kempen G., et al. Plasma levels of arginine vasopressin elevated in patients with major depression. Neuropsychopharmacology 1997;17:284-292.
1146) van Niel M. C., Hegeman J. M., van Megen H. J. [Electroconvulsive therapy in depressed adolescents]. [Article in Dutch] Ned Tijdschr Geneeskd. 2007 Aug 11;151(32):1765-9.
1147) van Praag H. M. Central monamine metabolism in depression. II. Comp Psychiat 1980;21:44-54.
1148) van Praag H. M. Management of depression with serotonin precursors. Biol Psychiatry 1981;16:291-310.
1149) van Praag H. M., Korf J., Dols L. C., Schut T. A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5- hydroxytryptophan as antidepressant. Psychopharmacologia 1972;25:14-21.
1150) Varanese S., Birnbaum Z., Rossi R., Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease.Parkinsons Dis. 2011 Feb 7;2010:480260.
1151) Vázquez I., Agüera-Ortiz L. F. Herbal products and serious side effects: a case of ginseng-induced manic episode. Acta Psychiatr Scand. 2002;105(1):76-77; discussion 77-78.
1152) Vieta E., Sánchez-Moreno J., Goikolea J. M., et al. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. World J Biol Psychiatry. 2003;4(4):172-176.
1153) Vilpoux C., Carpentier C., Leroux-Nicollet I., et al. Differential effects of chronic antidepressant treatments on μ- and δ-opioid receptors in rat brain. Eur. J. Pharmacol. 2002; 443: 85-93.
1154) Viner M. W., Chen Y., Bakshi I., Kamper P. Low-dose risperidone augmentation of antidepressants in nonpsychotic depressive disorders with suicidal ideation. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(1):104-106.
1155) Volchegorskiĭ I. A., Alekseev M. N., Volchegorskaia M. I., Rassokhina L. M. [Effect of alpha-lipoic acid and mexidol on neuro- and the affective status in patients at early stages of diabetic foot syndrome]. [Article in Russian] Klin Med (Mosk). 2008;86(10):52-59.
1156) Volchegorskiĭ I. A., Rassokhina L. M., Miroshnichenko IIu. [Antidepressant action of emoxipin and mexidol in mice with alloxan diabetes].[Article in Russian] Eksp Klin Farmakol. 2009 Mar-Apr;72(2):11-15.

1157) Vorob'eva O. V., Akarachkova E. S. [A role of depression in chronic dorsalgia: approaches to therapeutic correction]. [Article in Russian] Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2004;104(8):46-50.
1158) Vorob'eva O. V., Shavlovskaia O. A. [Coaxil treatment of primary headaches comorbid with depression]. [Article in Russian] Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2005;105(1):56-60.
1159) Vuckovic A., Cohen B., M, Zubenko G., S. The use of captopril in treatment-resistant depression: an open trial. J Clin Psychopharmacol. 1991;11(6):395-396.
1160) Wada T., Kanno M., Aoshima T., Otani K. Dose-dependent augmentation effect of bromocriptine in a case with refractory depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001;25(2):457-462.
1161) Wajda B., Drozdowska A., Kuziemski K., et al. [Latent tetany masked by syndroms of bronchial asthma and depressive syndrome. Case report].[Article in Polish]Pneumonol Alergol Pol. 2006;74(2):221-223.
1162) Wall C. A., Croarkin P. E., Sim L. A., et al. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. J Clin Psychiatry. 2011 Sep;72(9):1263-1269.
1163) Wallis D. E., Penckofer S., Sizemore G. W. The «sunshine deficit» and cardiovascular disease. Circulation. 2008;118(14):1476-1485.
1164) Walsh Z., Epstein A, Munisamy G., King A. The impact of depressive symptoms on the efficacy of naltrexone in smoking cessation. J Addict Dis. 2008;27(1):65-72.
1165) Wang P. W., Santosa C., Schumacher M., et al. ГАМКpentin augmentation therapy in bipolar depression. Bipolar Disord. 2002;4(5):296-301.
1166) Wang X. J., Wang L. L. [A mechanism of endogenous opioid peptides for rapid onset of acupuncture effect in treatment of depression]. [Article in Chinese] Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao. 2010;8(11):1014-1017.
1167) Wang X., Yang Y., Zhou X., et al. Propofol pretreatment increases antidepressant-like effects induced by acute administration of ketamine in rats receiving forced swimming test. Psychiatry Res. 2011;185(1-2):248-253.
1168) Warden D., Trivedi M. H., Wisniewski S. R., et al. Early adverse events and attrition in selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a suicide assessment methodology study reportJ Clin Psychopharmacol. 2010;30(3):259-266.
1169) Watanabe A., Yoshitaka Ikejiri I., Taked M. Nicergoline augmentation treatment of late onset depression. Psychogeriatrics Volume 3, Issue 3, Article first published online: 19 FEB 2004 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1479-8301.2003.00025.x/pdf
1170) Weilburg J. B., Rosenbaum J. F., Biederman J., et al. Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: a preliminary report. J Clin Psychiatry. 1989 Dec;50(12):447-449.
1171) Weiner S. J., Ward T. N., Ravaris C. L. Headache and electroconvulsive therapy. Headache1994;34:155-159.
1172) Weissman M. M. Teenaged, depressed, and treatment resistant: what predicts self-harm? Am J Psychiatry. 2009;166(4):385-387.
1173) Weitbrecht H. J. Zur Typologie-depressiver Psychosen. Fortschr. Neurol. Psychiat. 1952;20:247.
1174) Weller E. B., Weller R. A. Treatment options in the management of adolescent depression. J Affect Disord. 2000;61(1):23-28.
1175) Wengel S. P., Burke W. J., Pfeiffer R., et al. Maintenance electroconvulsive therapy for intractable Parkinson's disease. American Journal of Geriatric Psychiatry. 1998;6:263-269.
1176) Westlund Tam L., Parry B. L. Does estrogen enhance the antidepressant effects of fluoxetine? J Affect Disord. 2003;77(1):87-92.
1177) Whale R., Terao T., Cowen P., et al. Pindolol augmentation of serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depressive disorder: a systematic review. J Psychopharmacol. 2010;24(4):513-520.
1178) Wiegand M., Schreiber W., Lauer C., Berger M. The action of clenbuterol on sleep and symptomatology in depressives. Pharmacopsychiatry. 1991;24(3):89-92.
1179) Wikner B. N., Stiller C. O., Bergman U., et al. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16(11):1203-1210.
1180) Wilkinson J. L., Carroll F. I., Bevins R. A. An investigation of bupropion substitution for the interoceptive stimulus effects ofnicotine. J Psychopharmacol. 2010;24(6):817-828.

1181) Wilkinson P. In adolescents with SSRI resistant depression, CBT/combined treatment is most effective in those with comorbid disorders. Evid Based Ment Health. 2009;12(4):108.
1182) Williams A. L., Girard C., Jui D., et al. S-adenosylmethionine (SAMe) as treatment for depression: a systematic review. Clin Invest Med. 2005;28(3):132-139.
1183) Williams A. L., Cotter A., Sabina A., et al. The role for vitamin B-6 as treatment for depression: a systematic review. Fam Pract. 2005 ;22(5):532-537.
1184) Williams J. W. Jr., Holsinger T. St John's for depression, worts and all. BMJ. 2005;330(7500):E350-1.
1185) Wimbiscus M., Kostenko O., Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. Cleve Clin J Med. 2010;77(12):859-882.
1186) Winblad B., Fioravanti M., Dolezal T., et al.Therapeutic use of nicergoline. Clin Drug Investig. 2008;28(9):533-52.
1187) Winston F. Oral contraceptives, pyridoxine, and depression. Am J Psychiatry. 1973;130(11):1217-1221.
1188) Wintzen M., Ostijn D. M., Polderman M. C., et al. Total body exposure to ultraviolet radiation does not influence plasma levels of immunoreactive beta-endorphin in manPhotodermatol Photoimmunol Photomed. 2001;17(6):256-560.
1189) Winwood M. A., Jago R. H. Anxiety levels following anaesthesia for day-case surgery. A comparison of state anxiety levels following induction of anaesthesia with propofol or thiopentone. Anaesthesia. 1993;48(7):581-584.
1190) Wirz-Justice A. Biological rhythms in mood disorders. In: Bloom F, Kupfer D, editors.Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. New York, NY, USA: Raven Press; 1995. pp. 999-1017.
1191) Wirz-Justice A., van den Hoofdakker R. Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? Biol Psychiatry 1999;46:44-53.
1192) Wisner K. L., Peindl K. S., Perel J. M., et al. Verapamil treatment for women with bipolar disorder. Biol Psychiatry. 2002;51(9):745-752.
1193) Wisner, K. L., Perel, J. M. Psychopharmacologic agents and electroconvulsive therapyduring pregnancy and the puerperium. In Psychiatric Consultation in Childbirth Settings:Parent-and Child-Oriented Approaches, ed. R.L. Cohen, pp. 165-206. New York: PlenumMedical Book Company, 1988.
1194) Wisner, K. L., Perel, J. M., Findling, R. L. Antidepressant treatment during breastfeeding. American Journal of Psychiatry. 1996;159:1132-1137.
1195) Wisner, K. L., Perel, J. M., Wheeler, S.B. Tricyclic dosage requirements across pregnancy, Amererican Journal of Psychiatry. 1993;150:1541-1542.
1196) Witek-Janusek L., Albuquerque K., Chroniak K. R., et al. Effect of mindfulness based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. Brain Behav Immun. 2008;22:969-981.
1197) Wolkowitz O. M., Reus V. I. Treatment of depression with antiglucocorticoid drugs. Psychosom Med. 1999;61(5):698-711.
1198) Woolery A., Myers H., Sternlieb B., Zeltzer L. A yoga intervention for young adults with elevated symptoms of depression. Altern Ther Health Med. 2004;10(2):60-63.
1199) Worthington J. J. 3rd, Kinrys G., Wygant L. E., Pollack M. H. Aripiprazole as an augmentor of selective serotonin reuptake inhibitors in depression and anxiety disorder patients. Int Clin Psychopharmacol. 2005;20(1):9-11.
1200) Worthington J. J. 3rd, Simon N. M., Korbly N. B., et al. Ropinirole for antidepressant-induced sexual dysfunction.Int Clin Psychopharmacol. 2002;17(6):307-310.
1201) Wright J. W., Harding J. W. Brain renin-angiotensin--a new look at an old system. Prog Neurobiol. 2011;95(1):49-67.
1202) Wu J. C., Bunney W. E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. Am J Psychiatry 1990;147:14-21.
1203) Xin Y., Wan D. H., Chu Q., et al. [Severe sepsis as an initial presentation in children with Wernicke' s encephalopathy: report of a case and literature review]. [Article in Chinese] Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2011;49(8):612-616.
1204) Yaeger D., Smith H. G., Altshuler L. L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. Am J Psychiatry 2006; 163(12):2064-2070.
1205) Yang H. S., Seo H. J., Lee Y. K. Anesthetic care for electroconvulsive therapy during pregnancy -A case report-. Korean J Anesthesiol. 2011;60(3):217-220.

1206) Yapko M. D. Hypnosis in treating symptoms and risk factors of major depression. In: Yapko MD, editor. Hypnosis and Treating Depression: Applications in Clinical Practice. New York: Routledge; 2006. pp. 3-24.
1207) Yaron I., Shirazi I., Judovich R., et al. Fluoxetine and amitriptyline inhibit nitric oxide, prostaglandin E2, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. Arthritis Rheum. 1999;42(12):2561-2568.
1208) Yasmin S., Carpenter L. L., Leon Z., et al. Adjunctive ГАМКpentin in treatment-resistant depression: a retrospective chart review. J Affect Disord. 2001;63(1-3):243-247.
1209) Yerby M. S. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. Epilepsia 2003;44(3):33-40.
1210) Yeung A. S., Ameral V. E., Chuzi S. E., et al. A pilot study of acupuncture augmentation therapy in antidepressant partial and non-responders with major depressive disorder. J Affect Disord. 2011;130(1-2):285-289.
1211) Yexley M. J. Treating postpartum depression with hypnosis: addressing specific symptoms presented by the client.Am J Clin Hypn. 2007;49(3):219-223.
1212) Yi S., Nanri A., Poudel-Tandukar K., et al. Association between serum ferritin concentrations and depressive symptoms in Japanese municipal employees. Psychiatry Res. 2011 Oct 30;189(3):368-72. doi: 10.1016/j.psychres.2011.03.009.
1213) Yonkers K. A., Wisner K. L., Stewart D. E., et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists Obstet Gynecol. 2009;114(3):703-713.
1214) Young A. H., Geddes J. R., Macritchie K., et al. Tiagabine in the treatment of acute affective episodes in bipolar disorder: efficacy and acceptabilityCochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004694.
1215) Young A., Klap R., Sherbourne C., et al: The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. Archives of General Psychiatry 58:55-61, 2001.
1216) Young E. A., Lopez J. F., Murphy-Weinberg V., et al. Mineralocorticoid receptor function in major depression. Arch Gen Psychiatry. 2003 Jan;60(1):24-8.
1217) Young S. N. Biologic effects of mindfulness meditation: growing insights into neurobiologic aspects of the prevention of depression. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(2):75-77.
1218) Young S. N. Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. J Psychiatry Neurosci. 1991 Dec;16(5):241-246.
1219) Yu A. P., Ben-Hamadi R., Wu E. Q., et al. Impact of initiation timing of SSRI or SNRI on depressed adolescent healthcare utilization and costs J Med Econ. 2011;14(4):508-15.
1220) Yu Z. J., Weller R. A., Sandidge K. , Weller E. B.Vagus nerve stimulation: can it be used in adolescents or children with treatment-resistantdepression? Curr Psychiatry Rep. 2008;10(2):116-122.
1221) Zamoshchina T. A., Saratikov A. S., Maslov L. N., Matveenko A. V. [The effect of lithium chloride on the desynchronization of «reserpine-induced depression»]. [Article in Russian] Eksp Klin Farmakol. 1997;60(1):3-6.
1222) Zarate C. A. Jr, Singh J. B., Carlson P. J., et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depressionArch Gen Psychiatry. 2006;63(8):856-864.
1223) Zarate C. A. Jr, Singh J. B., Quiroz J. A., et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. Am J Psychiatry. 2006;163(1):153-155.
1224) Zarrouf F. A., Artz S., Griffith J., et al. Testosterone and depression: systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Pract. 2009;15(4):289-305.
1225) Zeilhofer H. U. Etifoxine (Stresam) for chemotherapy-induced pain? Pain. 200915;147(1-3):9-10.
1226) Zenker S., Haverkamp F., Klingmüller D. Growth hormone deficiency in pituitary disease: relationship to depression, apathy and somatic complaints. Eur J Endocrinol. 2002;147(2):165-171.
1227) Zhang W. J., Yang X. B., Zhong B. L. Combination of acupuncture and fluoxetine for depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. J Altern Complement Med. 2009;15(8):837-844.
1228) Zhang Z. J., Chen H. Y., Yip K. C. et al. The effectiveness and safety of acupuncture therapy in depressive disorders: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord. 2010;124(1-2):9-21.

1229) Zhang Z. J., Tan Q. R., Tong Y., et al. The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study J Affect Disord. 2008 Jul;109(1-2):91-7. Epub 2008 Feb 21.
1230) Zorzon M., de Masi R., Nasuelli D., et al. Depression and anxiety in multiple sclerosis. A clinical and MRI study in 95 subjects. J Neurol. 2001;248(5):416-421.
1231) Zubenko G. S., Nixon R. A. Mood-elevating effect of captopril in depressed patients. Am J Psychiatry. 1984;141(1):110-111.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3
РЕЦЕНЗИИ НА КНИГУ 7
ПРЕДИСЛОВИЕ Ю.В. БЫКОВА 11
СВЯЗЬ С АВТОРАМИ 12
БЛАГОДАРНОСТИ 13
ВВЕДЕНИЕ 17
ЧТО ВЫ НАЙДЕТЕ В ЭТОЙ КНИГЕ? 19
ЧЕГО ВЫ НЕ НАЙДЕТЕ В ЭТОЙ КНИГЕ? 20
ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О РЕЗИСТЕНТНЫХ ДЕПРЕССИЯХ 21
Рецепторы и нейротрансмиттеры 21
Основные гипотезы развития депрессивных состояний 24
Некоторые альтернативные теории развития депрессивных расстройств 26
Понятие о ТРД 27
Основные классификации ТРД 29
Основные причины псевдорезистентности 32
Стадии терапевтической резистентности 35
Многоосевая классификация депрессивных состояний 35
Возможные варианты формулировки «многоосевого» диагноза 36
Клинические проявления ТРД 37
Дифференциальная диагностика ТРД 41
ГЛАВА 2. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРД 44
Антидепрессанты, как основные фармакологические агенты при лечении ТРД 44
Трициклические антидепрессанты (ТЦА) 44
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) 48
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) 53
Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО) 57
Другие и атипичные АД 61
Понятие о терапевтической ремиссии 64
Базисные рекомендации по лечению ТРД 69
ГЛАВА 3. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПРЕОДОЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ 72
Шаг первый: профилактика ТРД, или как не допустить формирования терапевтической резистентности 72
Шаг второй: анализ проводимой терапии (исключаем псевдорезистентность) 75
Оцениваем и при необходимости пролечиваем коморбидный фон 77
Обследование в случае установления диагноза ТРД 97
Оцениваем дозы ПФТ и длительность терапии 99
Шаг третий: комбинируем АД 105
Как это работает? 105

Насколько это эффективно? ... 105
Насколько это популярно? ... 106
Вариант № 1: комбинация АД из разных фармакологических групп ... 106
Вариант № 2: Комбинация АД одной фармакологической группы ... 111
Методика одномоментной отмены психотропных препаратов ... 113
Методика «зигзага» ... 117
Шаг четвертый: меняем антидепрессант ... 117
Если первым был назначен ТЦА ... 117
Если первым был назначен СИОЗС ... 118
Если первым был назначен ИМАО ... 118
Если первым был назначен СИОЗСН ... 119
ГЛАВА 4. ПОТЕНЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ШАГ ПЯТЫЙ) ... 120
Нормотимики (НТ) ... 122
Препараты лития ... 122
Противоэпилептические препараты (ПЭП) ... 124
Блокаторы кальциевых каналов ... 128
Дофаминергические антагонисты и агонисты ... 129
Дофаминергические антагонисты, или антипсихотики (АП) ... 129
Дофаминергические агонисты (дофаминостимуляторы) ... 133
Психостимуляторы (ПС) ... 136
Сердечно-сосудистые препараты ... 139
ß-адреноблокаторы ... 139
ß-адреностимуляторы ... 140
А-адреноблокаторы ... 140
Препараты раувольфии ... 141
Ингибиторы АПФ (ИАПФ) ... 143
Сердечные гликозиды ... 144
NMDA-агонисты и антагонисты ... 144
NMDA-агонисты ... 145
NMDA-антагонисты ... 145
Гормоны и антигормоны ... 147
Гормоны щитовидной железы ... 147
Половые гормоны ... 149
Гормоны коры надпочечников и их антагонисты ... 152
Гормоны эпифиза ... 156
Пептидные гормоны ... 157
Противовоспалительные и иммуномодулирующие средства ... 160
Блокаторы биосинтеза простагландинов ... 160
Иммуномодуляторы ... 162
Центральные холиноблокаторы и холиностимуляторы ... 163
Центральные холиноблокаторы ... 163
Ингибиторы АХЭ ... 164
Опиоиды и опиоидные антагонисты ... 165
Опиоиды ... 165

Опиоидные антагонисты 167
Агонисты и антагонисты никотиновых рецепторов 168
Агонисты и антагонисты системы амидов жирных кислот 169
Агонисты амидов жирных кислот 170
Антагонисты амидов жирных кислот 170
Анксиолитики (АЛ) и гипнотики 170
Бензодиазепины 171
Небензодиазепиновые транквилизаторы 171
Ноотропы и нейрометаболические препараты 173
Адаптогены 174
Комплексообразователи 175
Нутриенты 176
Макроэлементы 176
Микроэлементы 180
Витамины 182
Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты 188
Аминокислоты 189
Антиоксиданты 191
Иные потенцирующие агенты 192
Препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum, «St. John's wort») 192
Антагонисты NK_1 192
Антагонисты глициновых рецепторов (препараты группы стрихнина) 193
ГЛАВА 5. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ (ШАГ ШЕСТОЙ) 206
Электросудорожная терапия (ЭСТ) 208
Вводные факты 209
Механизм действия 210
Методика проведения 211
График ЭСТ 212
Показания и противопоказания 212
Основные осложнения 213
ЭСТ и ПФТ 214
ЭСТ и ТРД 214
Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) 215
Механизм действия 215
Терапевтическая эффективность 215
Методика проведения 216
Побочные эффекты 217
Магнито-судорожная терапия (МСТ) 218
Методика проведения 219
Терапевтическая эффективность 219
Глубокая стимуляция мозга (ГСМ) 219
Механизм действия 219

Методика проведения....219
Терапевтическая эффективность....220
Стимуляция блуждающего нерва (СБН)....220
Механизм действия....220
Терапевтическая эффективность....220
Методика проведения....221
Осложнения и побочные эффекты....221
Методы чрескожной стимуляции головного мозга слабыми токами....222
Транскраниальная электростимуляция....222
Парнополяризационная терапия....222
Гипербарическая оксигенация (ГБО)....223
Терапевтическая эффективность....223
Механизм действия....224
Показания к применению....224
Режимы ГБО....224
Противопоказания к проведению....224
Дозированная гипоксия (ДГ)....225
Механизм действия....225
Терапевтическая эффективность....225
Методика проведения....225
Противопоказания....226
Разгрузочно-диетическая терапия (РДТ)....226
Механизм действия....226
Методика проведения....226
Показания....227
Противопоказания....227
Терапевтическая эффективность....227
Эфферентные методики....227
Внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК)....227
Плазмаферез (ПА)....229
Гемосорбция и иные методики....231
Ультрафиолетовое облучение (УФО)....231
Ультрафиолетовое облучение кожи (УФО кожи)....231
Ультрафиолетовое облучение крови (УФОК)....232
Экстракорпоральная фармакотерапия (ЭФТ)....232
Хронобиологические методики....233
Депривация сна (ДС)....233
Светотерапия (СТ, фототерапия)....235
Лечебный наркоз (ЛН изофлюраном, севофлюраном, закисью азота, кетамином, пропофолом, ксеноном, ГОМК)....238
Краниоцеребральная гипотермия (КЦГ)....242
Терапевтическая эффективность....242
Механизм действия....242
Методика проведения....242
Осложнения и побочные эффекты....244

Физическая активность и спорт 245
Холодные обливания, закаливание и иные водные процедуры 246
Йога, цигун, медитация 247
Йога 247
Цигун 247
Медитация 247
Иглоукалывание 248
Массаж 249
Психотерапия (ПТ) 250
Недостатки ПТ 251
Когнитивно-поведенческая терапия 252
Интерперсональная психотерапия 253
Гипнотерапия 253
Нейрохирургические методы (психохирургия) 254
Виды операций, применяемых в психохиругии 255
Эффективность психохирургии при ТРД 256
Показания к проведению психохирургии 256
Основные осложнения и побочные эффекты 256
Казуистические, но эффективные методы лечения ТРД 257
ГЛАВА 6. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРД В РАЗЛИЧНЫХ ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ 259
Особенности лечения резистентных депрессий у детей и подростков 259
Статистика и особенности течения депрессивных расстройств в педиатрической практике 259
Особенности диагностического обследования в педиатрической практике 260
Особенности назначения АД в педиатрической практике, исходя из анатомо-физиологических особенностей 260
Общие принципы лечения ТРД у детей и подростков 261
Особенности лечения ТРД у детей и подростков с позиций ДМ 263
Особенности лечения резистентных депрессий у беременных и кормящих женщин 266
ПФТ во время беременности 266
Лактация и ПФТ 272
Особенности лечения резистентных депрессий у пожилых пациентов 273
Выбор препарата у пожилых пациентов 275
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 278
ПРИЛОЖЕНИЯ (ОЦЕНОЧНЫЕ ШКАЛЫ В ПОМОЩЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТРД) 282
Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) 282
Краткий обзор исследований по валидизации шкалы 286
Практические рекомендации 286
Шкала Монтгомери — Асберга для оценки депрессии (MADRS) 287

Общие сведения 290
Краткий обзор исследований по валидизации шкалы 291
Практические рекомендации для применения шкалы 291
Госпитальная шкала ОЦЕНКИ тревоги и депрессии (HADS) 291
Интерпретация 294
Шкала самооценке депрессии Бека (Beck depression inventory, DBI) 294
Обработка 298
Интерпретация 298
Шкала деперсонализации 298
CONTENT 302
SUMMARY 306
DOCTOR YURI BYKOV'S PREFACE 307
CONCLUSION 308
ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ 311
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 315

Научно-практическое издание

Быков Ю.В.
Беккер Р.А.
Резников М.К.

ДЕПРЕССИИ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Практическое руководство

Подписано в печать 31.07.2012. Формат 60x88/16.
Гарнитура «Newton». Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 22,91. Уч.-изд. л. 23,38.
Тираж 300 экз. Заказ №
Цена свободная.

ТК 420400 — 11785 — 310712

ООО «Издательский Центр РИОР»
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В.
E-mail: info@rior.ru
www.rior.ru

ООО «Научно-издательский Центр ИНФРА-М»
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1.
Тел.: (495) 380-05-40, 380-05-43.
Факс: (495) 363-92-12
E-mail: books@infra-m.ru
http://www.infra-m.ru